

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1956-1957

Série U. — N° 277

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
QUELQUES QUINONES
D'ORIGINE VÉGÉTALE**

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

Présentée et soutenue le 29 Juin 1957

PAR

Roger LATOUR

Pharmacien

JURY

{ MM. R. PARIS, *Président* ;
L. DOMANGE, *Professeur* ;
A. QUEVAUVILLER, *Maître de Conférences*.

PARIS

JOUVE, ÉDITEUR

15, rue Racine, 15

1957

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Nom du Candidat : **LATOUR Roger.**

Date de la soutenance : 29 Juin 1957.

Numéro d'ordre : Série U, N° 277.

1

LATOUR Roger. — Contribution à l'étude de quelques quino-
nes d'origine végétale. — Paris,
Jouve, édit., 1957, in-8°, 120 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957.
N° U, 277.

2

LATOUR Roger. — Contribu-
tion à l'étude de quelques quino-
nes d'origine végétale. — Paris,
Jouve, édit., 1957, in-8°, 120 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957.
N° U, 277.

3

LATOUR Roger. — Contribu-
tion à l'étude de quelques quino-
nes d'origine végétale. — Paris,
Jouve, édit., 1957, in-8°, 120 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957.
N° U, 277.

4

LATOUR Roger. — Contribu-
tion à l'étude de quelques quino-
nes d'origine végétale. — Paris,
Jouve, édit., 1957, in-8°, 120 p.

Th. Doct. Univ. Pharm. Paris, 1957.
N° U, 277.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1956-1957

Série U. — N° 277

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
QUELQUES QUINONES
D'ORIGINE VÉGÉTALE**

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

**Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)**

Présentée et soutenue le 29 Juin 1957

PAR

Roger LATOUR

Pharmacien

JURY

MM. R. PARIS, *Président* ;
L. DOMANGE, *Professeur* ;
A. QUEVAUVILLER, *Maître de Conférences*.

PARIS
JOUVE, ÉDITEUR

15, rue Racine, 15

1957

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. RENÉ FABRE, *Doyen*, C. ✱, ☉ C. Membre de l'Institut.
 R. DELABY, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.
 G. CUVIER, *Secrétaire Général*, ✱, ☉ I.
 L. JEANDEL, *Secrétaire*, ☉ I.
 M. A. QUILLIOT, *Rédacteur*. M^{me} CELLIER, ☉ A. ; M^{lle} BIDEAU, *Commis*.
 M^{me} M.-L. ESPINASSE, *Rédactrice*, ☉ I. M^{lle} MORIN, *Commis*, ☉ A.
 M^{lle} M. DENNY, *Rédactrice*. M^{me} CARON, *Commis*.

PROFESSEURS

MM. FABRE, C. ✱, ☉ C.,	Toxicologie, Membre de l'Institut.
DELABY, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie chimique.
PICON, O. ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
MASCRÉ, O. ✱, ☉ I.	Botanique.
JANOT, ✱ ☉ I.	Pharmacie galénique.
CHARONNAT, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
VALETTE, ✱, ☉ I.	Pharmacodynamie.
BEDDEL, ✱, ☉ I.	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie.
PARIS, ✱, ☉ I.	Histoire naturelle des Médicaments simples d'origine végétale.
GUILLOT, ☉ I.	Physique.
GAUTIER, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
LAMBIN, (M ^{lle}) ✱, ☉ I.	Microbiologie.
RAOUL, ☉ I.	Zoologie appliquée.
COURTOIS, ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
DOMANGE, ✱, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
CRÉTÉ, ✱, ☉ I.	Professeur à titre personnel.
MORETTE, ✱, ☉ I.	Professeur à titre personnel.
TRUHAUT, ✱, ☉ I.	Professeur à titre personnel.
CAVIER, ☉ I.	} Professeurs sans chaire.
MOREAU, ✱, ☉ A.	
GUY, ☉ A.	
GERMAN, ☉ A.	

M. RADAIS, C. ✱, ☉ I. : *Doyen Honoraire*

Professeurs Honoraires :

MM. DELÉPINE, C. ✱, ☉ I. et LEBEAU, C. ✱, ☉ I. Membre de l'Institut.
 HÉRISSEY, C. ✱, ☉ I., LAUNOY, C. ✱, ☉ I., FLEURY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. PIETTE, ☉ A.	Sciences naturelles.
QUEVAUVILLER, ☉ A.	Sciences naturelles.
DAMIENS.	Sciences physiques et chimiques.
DEYSSON, ☉ A.	Sciences naturelles.
MALANGEAU, ☉ A.	Sciences appliquées.
FLAHAUT.	} Sciences physiques et chimiques.
RENAULT.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BORY.	Sérologie.
CORRIEZ ☉ I.	Physique.
DESIGNES.	Microbiologie.
HARISPE, ☉ A.	Chimie générale et pharmaceutique.
LECLERC.	Chimie biologique.
LONGUEVALLE (M ^{lle}) ☉ I.	Service des Examens de chimie.
MANGEOT, ☉ A.	Chimie (4 ^e année).
BOURDON.	Chimie analytique (1 ^{re} Année).
RENAULT H., ☉ A.	Chimie analytique (2 ^e et 3 ^e Années).
SAVEL.	Parasitologie.
ROLLEN (M ^{lle}) ✱, ☉ A.	Biologie végétale.
PELLERIN.	Chimie analytique (2 ^e et 3 ^e années).

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

MM. GOUTAREL ☉ A.	Pharmacotechnie galénique.
LUSINCHI.	Pharmacotechnie chimique.
M ^{lle} MORIN.	Pharmacodynamie.

BIBLIOTHÈQUE

Conservateurs : M. GARNIER, ✱, I. ; M^{lle} LAVAUD, ☉ I.
Bibliothécaires : M^{me} KREHMER, ☉ A. ; M^{me} DESGRIPPES, ☉ A.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PARIS

Professeur de Matière médicale
à la Faculté de Pharmacie de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait l'honneur de nous proposer ce sujet de travail, de diriger nos travaux et de présider le Jury de cette Thèse.

Témoignage de profonde gratitude et de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. DOMANGE

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Directeur du Laboratoire National de Contrôle
de Médicaments
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a accepté de juger ce travail.
Avec l'expression de nos sentiments reconnaissants.*

A MONSIEUR A. QUEVAUVILLER

Maître de Conférences

*Qui a bien voulu faire partie de notre Jury de Thèse.
Témoignage de sincère reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOYEN A.-F. LAROSE

Doyen et Directeur des études de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Montréal

Hommage de respectueuse gratitude.

A MESSIEURS LES GOUVERNEURS DE L'UNIVERSITÉ
DE MONTRÉAL ET A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE PHARMACIE DE MONTRÉAL

A MESSIEURS LES GOUVERNEURS DU COLLÈGE
DES PHARMACIENS DE LA PROVINCE DE QUÉBEC

A MES PARENTS

A MON FRÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES QUINONES D'ORIGINE VÉGÉTALE

INTRODUCTION

Parmi les végétaux utilisés en thérapeutique, ceux qui contiennent des principes quinoniques ont pris, ces dernières années, une certaine importance.

En effet, à côté des plantes à dérivés anthracéniques, connues depuis l'antiquité pour leurs propriétés purgatives (aloès, séné, bourdaine, rhubarbe) et dont l'usage est toujours d'actualité, il existe des drogues à naphtoquinones et benzoquinones intéressantes à divers points de vue. Ces végétaux sont employés depuis longtemps dans diverses dermatoses (Noyer, Henné), et fournissent des antispasmodiques (*Drosera*), des vermifuges (*Embelia*), des purgatifs (*Perezia*), etc...

La mise en évidence, il y a une vingtaine d'années, de propriétés antihémorragiques chez certains végétaux devait ouvrir de nouvelles perspectives. Elle a été suivie de l'isolement, à partir de la luzerne, de la vitamine K_1 ; l'étude chimique de ce principe actif a montré qu'il s'agissait d'une naphtoquinone. Retrouvée chez d'autres végétaux, cette substance a servi de modèle à la chimie de synthèse pour l'obtention d'autres composés coagulants : des dérivés synthétiques de structures voisines sont aujourd'hui couramment employés en thérapeutique.

En outre, diverses quinones se sont montrées douées de propriétés antimicrobiennes et antifongiques. Si, à l'heure actuelle, plus de quarante pigments benzo ou naphtoquinoniques ont été isolés du règne végétal, leur étude pharmacologique est encore très fragmentaire et des travaux sont à entreprendre qui permettront peut-être de nouvelles utilisations.

Le Laboratoire de Matière Médicale de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris s'occupe depuis plusieurs années des pigments végétaux, tant au point de vue chimique que physiologique. En dehors de nombreux travaux de R. PARIS et de ses collaborateurs portant sur

les pigments flavoniques, plusieurs recherches ont déjà eu trait à des plantes à quinones : Myrsinacées de Madagascar [RABENORO (272)], Diospyros antilépreux ou vermifuges d'A. O. F. [PARIS et MOYSE-MIGNON (262)], [PARIS et PRISTA (263)], et d'Indochine [NGUYEN-Ba-TUOC (253)], Droséras officinaux [PARIS et DENIS (261)].

A notre arrivée en France, nous étions désireux de réaliser un travail dans le domaine de la pharmacologie. Monsieur le Professeur PARIS, suivant la tradition de son Laboratoire, a jugé bon de nous initier en premier lieu à la chimie végétale. Il nous confia l'extraction de deux substances : une naphtoquinone, la lawsone, principe tinctorial du Henné (*Lawsonia inermis* L. Lythracées) et une benzoquinone, l'embéline de l'*Embelia Barbeyana* Mez (Myrsinacées), les quinones isolées à l'état pur devant être étudiées ensuite au point de vue pharmacologique. Cela a été pour nous l'occasion d'entreprendre une documentation générale sur les quinones naturelles et leurs propriétés.

Avant d'exposer les résultats de ce travail, qu'il nous soit permis de témoigner notre profonde gratitude à notre Maître, Monsieur le Professeur R. PARIS qui nous a accueilli au Laboratoire de Matière Médicale. Sa grande expérience scientifique nous a constamment guidé et les nombreux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer, nous ont permis de mener à bien le travail qu'il nous avait proposé.

Nous adressons également nos sincères remerciements à Monsieur le Professeur L. DOMANGE, pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments et pour avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

Nous exprimons nos remerciements respectueux à Monsieur A. QUEVAUVILLER, Maître de Conférences, qui a bien voulu juger notre travail.

Nous ne saurions oublier le chaleureux accueil de Monsieur le Doyen René FABRE lors de notre arrivée à la Faculté de Pharmacie de Paris. Nous le remercions de tout cœur et l'assurons de notre respectueuse déférence. Nous prions aussi Monsieur le Doyen A. F. LAROSE de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, d'accepter ici l'expression de notre profonde gratitude.

Des bourses, dues à la générosité de l'Université de Montréal, du Collège des Pharmaciens de la Province de Québec et de la Fondation Canadienne pour l'avancement de la Pharmacie, nous ont permis d'entreprendre et de poursuivre ce travail pendant deux années. Nous tenons à rendre un témoignage de profonde reconnaissance à Messieurs les Gouverneurs de ces trois Institutions.

M. le Professeur L. CHEVILLARD, Directeur du Laboratoire de Bio-

chimie des vitamines à l'Ecole pratique des Hautes Etudes et M. H. GIONO-BARBER, Docteur ès-sciences, nous ont accueilli au Collège de France où nous avons pu nous initier au maniement de leur oscillographe électronique. Qu'ils soient assurés de nos vifs remerciements.

Nous remercions M^{me} MOYSE-MIGNON, Assistante de la Chaire de Matière Médicale, dont le dévouement et la gentillesse ont facilité nos recherches et la rédaction de ce travail.

Au Laboratoire de Matière Médicale, nous ne saurions non plus oublier l'aide efficace de M^{lle} D. COIGNARD, attachée au C. N. R. S., de M^{me} PORTOUX et de M. A. DANGEARD, aide de Laboratoire. Qu'ils veuillent bien croire à notre sincère gratitude.

Au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, nous adressons tous nos remerciements à M^{lle} AMIEZ, Pharmacien, à M^{lle} BRUN, aide technique et à M^{me} BOUDRAS qui n'ont pas ménagé leur temps pour faciliter nos essais pharmacologiques.

Enfin nous remercions sincèrement nos deux camarades MM. R. CHARBONNEAU et M. DAUPHINAIS dont l'aide amicale nous a été très précieuse.

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur les benzoquinones et les naphtoquinones d'origine végétale

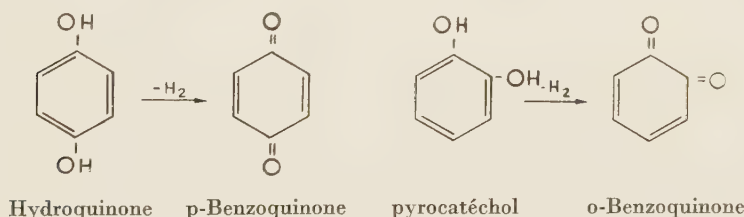
CHAPITRE I

Les benzoquinones et les naphtoquinones

STRUCTURE DES PRINCIPAUX TYPES DE QUINONES

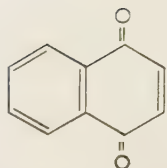
Le nom général de quinone vient de ce que la première substance connue de cette série est un produit d'oxydation cétonique de l'acide quinique.

Les benzoquinones sont des substances dérivant des ortho (1,2-) et para (1,4-) diphénols par perte de 2 atomes d'hydrogène des groupes hydroxyles. (Elles prennent donc naissance par oxydation.) Il n'existe que des ortho et para benzoquinones.

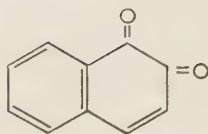


Dans le règne végétal on n'a pas encore isolé d'o-benzoquinone, sans doute à cause de l'instabilité de ces composés.

Les naphtoquinones naturelles connues dérivent seulement des 1,2- et des 1,4-naphtoquinones.



1,4-Napthoquinone



1,2-Napthoquinone

Les anthraquinones et les phénanthraquinones ne seront pas étudiées ici. Avant de passer en revue les benzoquinones et les napthoquinones végétales isolées jusqu'à ce jour, nous résumerons brièvement leurs principales propriétés physico-chimiques.

Propriétés physiques

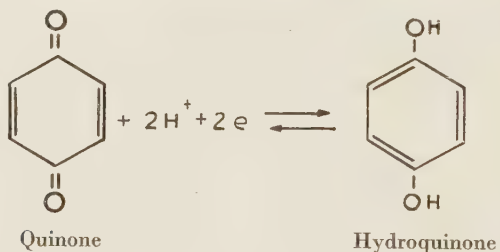
Les parabenzoquinones sont des solides cristallisés de coloration jaune à orangée, entraînaibles par la vapeur d'eau.

Les napthoquinones sont généralement jaunes et seuls les dérivés 1,4- sont entraînaibles par la vapeur d'eau.

Généralement les quinones sont très difficilement solubles dans l'eau, mais solubles dans la plupart des solvants organiques. Elles sont aussi solubles, mais avec altération par oxydation, dans les solutions alcalines. Plusieurs ont des propriétés tinctoriales.

POTENTIEL D'OXYDO-RÉDUCTION

En solution aqueuse existe une réaction d'équilibre quinone-hydroquinone qui peut être exprimée sous forme de réaction électrochimique.



Une électrode de platine introduite dans une solution contenant quinone et hydroquinone en milieu tamponné acquiert un potentiel électrique qui peut être mesuré. Dans le cas des quinones insolubles dans l'eau, on peut opérer en solution alcoolique.

Le potentiel normal est une constante spécifique d'une paire « quinone, hydroquinone » donnée et apporte des données précises sur le pouvoir

oxydant d'une quinone ou le pouvoir réducteur de l'hydroquinone correspondante.

Les benzoquinones, ayant un potentiel d'oxydo-réduction plus élevé que les naphtoquinones, ont des propriétés oxydantes plus intenses. Le groupe ortho, pour la même raison, est plus actif comme oxydant que le groupe para.

Les substitutions influent également sur le potentiel d'oxydo-réduction. Les fonctions amines, hydroxyles et alcoyles l'abaissent.

Lorsqu'il existe des formes tautomères, celle qui a le potentiel le plus bas prédomine en solution.

« ADSORPTIOCHROMISME »

Sous ce terme, GREEN et DAM (146) désignent le changement de coloration que subissent certains composés organiques adsorbés sur alumine.

Diverses 1,4-naphtoquinones colorées en jaune sont dissoutes dans l'éther de pétrole et versées sur une colonne d'alumine. Les auteurs observent une zone colorée variant de l'orange au violet. Lorsque l'élution est possible, ils déterminent le spectre du composé élué qui est différent du spectre de la substance primitive et semblable à celui de la naphtoquinone « activée par la lumière » (104).

FLUORESCENCE

GREEN (145) en 1954 a étudié la fluorescence sur papier de la vitamine K₁ (naphtoquinone) et de composés voisins dans le but de trouver une méthode de détection de ces substances.

Celles-ci, en solution dans l'éthanol aqueux, sont chromatographiées sur papier Whatman imprégné de silicone. La fluorescence est examinée sous U. V. D'abord rouge, elle devient verte en une minute environ et reste stable plusieurs mois. Après pulvérisation de potasse alcoolique, la fluorescence devient orangée.

CHROMATOGRAPHIE

GREEN et DAM (147) la même année, ont déterminé le R_f de la vitamine K₁ et de ses composés voisins par la méthode ascendante, avec comme phase solvante le mélange alcool éthylique, acide acétique et eau (75 ; 2.5 ; 22.5) ou les mélanges alcool isopropylique (ou propylique normal), acide acétique et eau (60 ; 2.5 ; 37.5) et du papier Whatman N° 1 imprégné de silicone et séché.

La fluorescence des spots est examinée immédiatement en lumière de Wood et après 60 secondes (qui produit généralement un changement

de coloration) et enfin après pulvérisation de potasse alcoolique 2 N.

Les mêmes substances ont été chromatographiées après « activation » aux U. V. Les Rf ainsi que les colorations sont comparés aux précédents.

SPROTON et BASSET (303) ont étudié, en chromatographie sur papier, différentes naphtoquinones et benzoquinones. Ils ont employé la méthode ascendante uni ou bi dimensionnelle et préféré comme solvant le mélange alcool isoamylique (fusel oil), pyridine et eau (3 ; 2 ; 1,5) et comme révélateur l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse à 5 %.

Ces auteurs ont déterminé le Rf de 26 naphtoquinones et de 7 benzoquinones et observé des variations de ces Rf suivant la présence des groupements OH, CH₃, OCH₃ et NH₂.

SPECTRE ULTRA-VIOLET

Après différents auteurs (231, 230, 74, 247) SPRUIT (304) a étudié le spectre de plusieurs naphtoquinones en solution méthanolique acide ou alcaline et il note 2 bandes d'absorption constantes à 250-260 mμ et 330-340 mμ et une troisième bande dépendant de la nature des substituents.

HARTMANN et LORENZ (159) ont étudié en 1952 les spectres de divers dérivés synthétiques de la parabenzoquinone et de naphtoquinones.

A signaler qu'en 1939, EWING et coll. (104) ont remarqué que le spectre des vitamines K₁ et K₂ en solution dans l'hexane se modifiait après leur exposition à la lumière.

SPECTRE INFRA-ROUGE

Selon BELLAMY (27), les spectres infra-rouges des quinones sont relativement encore peu étudiés. Cependant, quelques données sont désormais acquises sur la vibration de valence du groupement carbonyle grâce aux travaux de HADŽI et SHEPPARD (158) en 1951 sur les quinones polycycliques et de JOSIEN, FUSON et coll. (197, 198, 199, 200, 132, 196) de 1951 à 1955 qui ont étudié d'une manière systématique les petites variations de fréquence dues à l'environnement moléculaire. Ces auteurs ont noté que les paraquinones ont une fréquence de valence C = O inférieure à celle des orthoquinones correspondantes. Ils trouvent 1667 et 1669 cm⁻¹ respectivement pour les para et les orthobenzoquinones et 1675 et 1678 cm⁻¹ pour les para et orthonaphtoquinones.

Une étude de quelques p-benzoquinones, à l'état solide, a été faite en 1954 par SOUCHAY et coll. (302).

Propriétés chimiques

RÉACTIONS COLORÉES

Il faut mentionner en premier lieu celles que les quinones donnent avec les alcalis, variant suivant les substances de l'orangé au rouge vif ou au violacé et qui sont utiles pour leur caractérisation. Avec l'acide sulfurique concentré, il y a aussi formation de sels d'oxonium vivement colorés. En dehors de celles-ci il y a dans la littérature mention de nombreuses réactions des quinones dont nous citerons les principales.

BRISSEMORET et COMBES (49) en 1907 ont étudié la réaction de diverses hydroxyquinones en solution alcoolique avec une solution aqueuse d'acétate de nickel à 5 %. Avec les benzoquinones (pérézone) ils observent une coloration bleue et un précipité, avec les naphtoquinones (juglone, drosérone) une coloration violette sans précipité, avec les anthraquinones (émodyne), une coloration rouge sans précipité. Le produit de la réaction est évaporé au bain-marie, décomposé par l'acide chlorhydrique et épuisé par le chloroforme. Sur le produit d'évaporation de la solution chloroformique, les auteurs promènent un agitateur trempé dans l'ammoniaque. Ils obtiennent les mêmes colorations bleues, violettes et rouges que précédemment.

En 1931, CRAVEN (78) mentionne que les benzoquinones et les α - ou 1,4-naphtoquinones ayant un H actif ou un atome d'halogène voisin d'un groupement carbonyle, donnent avec 2 ou 3 gouttes de cyanoacétate d'éthyle et 2 à 3 ml d'ammoniaque alcoolique (parties égales de NH_4OH et alcool absolu), une coloration bleu violet intense mais peu stable passant ensuite au bleu, au vert et finalement au rouge brun. Cette réaction n'est pas donnée par les β - ou 1,2-naphtoquinones, les anthraquinones et les phénanthraquinones.

Pour la caractérisation des quinones, peuvent également être utilisées les réactions avec les phénols, avec formation de phénoquinones colorées.

PROPRIÉTÉS OXYDANTES

Les quinones ont tendance à fixer 2 atomes d'hydrogène pour donner les hydroquinones correspondantes. Cette réaction est réversible. Comme réducteurs peuvent être employés : l'acide iodhydrique, l'acide sulfureux, l'hydrogène naissant, la poudre de zinc en solution acétique.

Beaucoup de quinones, surtout celles de la série benzénique ont un

pouvoir d'oxydation prononcé. Les quinones, très sensibles à l'action des alcalis, sont plus stables en milieu acide.

Les naphtoquinones sont moins réactives que les benzoquinones. Leur groupement carbonyle se manifeste davantage et par contre, elles sont réduites moins rapidement.

Durant la réduction des quinones on peut observer l'apparition, dans les produits intermédiaires, d'une quinhydrone (ou semiquinone) vivement colorée : complexe moléculaire de la quinone et de l'hydroquinone.

RÉACTIONS DIVERSES

Le groupement carbonyle des quinones ne réagit pas généralement d'une façon normale avec les réactifs usuels de la fonction cétone, en raison des propriétés oxydantes de celles-ci.

Cependant des produits cristallisés peuvent être obtenus dans certains cas avec la phénylhydrazine et la 2,4-dinitrophénylhydrazine et plusieurs quinones simples donnent des semicarbazones cristallisées.

D'autre part, l'obtention de dérivés acétylés et benzoylés est des plus intéressante pour la caractérisation des quinones hydroxylées.

Une autre réaction des quinones, qui a une signification biochimique, est leur comportement comme des $\alpha\beta$ -cétones non saturées conduisant à l'addition de substances telles que des composés thiols et aminés. Ainsi la combinaison des quinones avec les protéines se ferait par réaction d'addition comprenant des groupements aminés et sulfhydryles : de là leur fixation sur la peau.

DOSAGE DES QUINONES

Pour l'étude quantitative on a recours soit à des méthodes colorimétriques (322, 144) soit à des méthodes volumétriques (339, 338).

CHAPITRE II

Inventaire actuel des benzoquinones et des naphtoquinones d'origine végétale

Dans ce chapitre, nous donnons la liste, établie d'après les travaux chimiques les plus récents, des benzoquinones et naphtoquinones d'origine végétale actuellement isolées à l'état pur.

Elles sont classées par ordre alphabétique * avec mention de leurs formules (brutes et développées), de leurs constantes, de leurs solubilités, de leurs principaux dérivés et des végétaux dont elles ont été retirées.

A la suite de ce répertoire, deux listes ont été établies des benzoquinones d'une part, des naphtoquinones d'autre part, classées d'après leur nombre d'atomes de carbone.

Acide polyporique (305,306) $C_{18}H_{12}O_4$ (208) 3,6-dihydroxy-2,5-diphényl-1,4-benzoquinone.

Paillettes brun violet P. F. : 118°. Se sublime vers 305°.

Solubilités : — insoluble dans le benzène, l'eau, l'éther et le sulfure de carbone, difficilement soluble dans l'alcool isoamylique, le chloroforme et l'éthanol.

Dérivé diacétylé : aiguilles jaunes, P. F. : 209°.

Structure confirmée par synthèse (108, 299).

Se rencontre dans *Polyporus nidulans* Fr. (208, 305, 306) et *Polyporus rutilans* Pers. (92) (Champignons, Polyporacées).

* **Adonisquinone** — $C_8H_8O_4$ 2,6-diméthoxy-1,4-benzoquinone.

Prismes jaunes P. F. : 250°. Se sublime.

Solubilités : — difficilement soluble dans l'eau, l'éthanol et l'éther, facilement soluble dans l'acide acétique chaud.

* A certaines substances (marquées d'un astérisque* dans le texte) qui n'avaient encore qu'une dénomination chimique, nous avons donné, pour en faciliter la recherche, un nom dérivant de leur origine botanique. Ex. : adonisquinone, etc.

Structure confirmée par synthèse (183, 141).

Se rencontre dans l'*Adonis vernalis* L. (205) (Renonculacées).

Alkannane (52) $C_{16}H_{18}O_4$ 3-isohéxyl-5,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone.

Paillettes rouges, brillantes P. F. : 99°. Se sublime dans le vide poussé à 120-140°.

Solubilités : — facilement soluble dans l'acétone, le benzène, le chloroforme, le méthanol et le sulfure de carbone, soluble dans les alcalis dilués avec coloration bleu foncé.

Dérivé diacétylé : cristaux jaunes P. F. : 99-100°.

Structure confirmée par synthèse (54).

Se rencontre dans les racines d'*Alkanna tinctoria* Tausch (52) (Borraginacées).

Alkannine $C_{16}H_{16}O_5$ (1-hydroxy-3-isohexényl)-5,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (forme lévogyre).

Prismes rouge brun P. F. : 149° ; $E_D^{alc.}$: 0,086 v (20°).

Se sublime dans le vide poussé. $[\alpha]_D^{20} = -167^\circ$ (benzène).

Solubilités : — insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool et le chloroforme, soluble dans l'acide acétique glacial et les alcalis.

Dérivé dibenzoylé : aiguilles jaunes P. F. : 174.5°.

Structure confirmée par synthèse (52, 55).

Se rencontre dans les racines d'*Alkanna tinctoria* Tausch (46) et d'*Onosma echioides* L. (41) (Borraginacées).

Atromentine $C_{18}H_{12}O_6$ (210), 2,5-di-(p-hydroxyphényl)-3,6-dihydroxy-1,4-benzoquinone.

Plaques brunes à l'éclat métallique.

Solubilités : — insoluble dans l'acétone, le benzène, le chloroforme et le sulfure de carbone, difficilement soluble dans l'éther chaud et l'éther acétique, soluble dans l'éthanol, la pyridine et l'acide acétique.

Structure confirmée par synthèse (209).

Se rencontre dans *Paxillus atromentosus* Batsch (210) (Champignons, Agaricacées).

Célastrol (138) $C_{22}H_{30}O_3$ (139, 120) dérivé de 8-hydroxy-1,2-naphtoquinone.

Synonyme : Triptérine (65, 290).

Cristaux cubiques rouge rubis. P. F. : 205° (décomposition). Optiquement inactif.

Solubilités : — soluble dans l'éthanol, le méthanol, et les solvants des graisses ainsi que dans les alcalis sauf le bicarbonate de sodium.

Dérivé méthylé : aiguilles orangées.

Se rencontre dans l'écorce de racine de *Celastrus scandens* L. (138) (Célastracées) et dans les racines de *Tripterygium Wilfordii* Hook. (65) (Célastracées).

Chimaphiline (105) $C_{13}H_{12}O_2$ (96) (?) -1,4-naphtoquinone.

Cristaux jaunes P. F. : 113.5-114.5°. Optiquement inactive.

Solubilités : — insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'éther.

Dérivés : hydrazone : rouge, P. F. : 176°.

phénylhydrazone : rouge foncé, P. F. : 224°.

semicarbazone : jaune P. F. : 245°.

Se rencontre dans : *Chimaphila umbellata* Nutt. (105, 34, 266, 277) = *Chimaphila corymbosa* Pursch (95), *Chimaphila maculata* Pursch (266, 277), *Pyrola rotundifolia* L. (124, 271), *Pyrola chlorantha* Sw. (271), *Pyrola uniflora* L. (271) (Ericacées).

Diosquinone (263) $C_{10}H_6O_3$ (?) -hydroxy-1,2-naphtoquinone.

Aiguilles rouge orangé P. F. : 198-199°. Optiquement inactive. Ne se sublime pas.

Solubilités : — insoluble dans l'eau froide, légèrement soluble dans l'eau chaude, soluble dans les solvants organiques (benzène, chloroforme, éther).

Se rencontre dans les écorces de racine et de tige de *Diospyros tricolor* Hiern (Ebénacées). Une deuxième naphtoquinone (P. F. : 243-245°) a été également caractérisée dans cette espèce (263).

Drosérone (231) $C_{11}H_8O_4$ (313) 2-méthyl-3,5-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (313, 75). 3-méthyl-2,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (101).

Cristaux jaunes P. F. : 178° ; E_o^{alc} (25°) = 0.258 v.

Solubilités : — soluble dans les alcalis dilués.

Dérivé diacétylé : aiguilles jaune pâle P. F. : 119°.

Structure confirmée par synthèse (313).

Se rencontre dans les bulbes du *Drosera Whittackerii* Planch. (Droséracées) (275, 231).

Chez *D. rotundifolia* L. il n'existerait que la plumbagine et une car-

boxy-oxynaphtoquinone (215). La « drosérone » de WITANOSKY (341) est identique à la plumbagine (2-méthyl-5-hydroxy-1,4-naphtoquinone).

Dunnione (270) $C_{15}H_{14}O_3$ $\alpha\alpha\beta$ -triméthyl-dihydrofurano-1,2-naphtoquinone.

Aiguilles rouge orangé P. F. : 99° ; $[\alpha]_D^{18} = + 310^\circ$ (chloroforme).

Solubilités : — soluble dans l'alcool, le benzène, le chloroforme et l'éther ainsi que l'acide acétique.

Structure confirmée par synthèse.

Se rencontre en dépôt sur les feuilles du *Streptocarpus Dunnii* Mast. (270) (Gesnériacées).

Eleuthérine $C_{16}H_{16}O_4$ (292) (?) -hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Bâtonnets jaunes P. F. : 175° ; $[\alpha]_D^{20} = + 346^\circ$ (chloroforme).

Solubilités : — très difficilement soluble dans l'eau et l'éther de pétrole, moyennement soluble dans l'éthanol, l'éther et le méthanol, facilement soluble dans l'acétone et le chloroforme ainsi que l'acide acétique.

Se rencontre dans les bulbes d'*Eleutherine bulbosa* Herb. (Iridacées) (292).

Embéline (298) $C_{17}H_{26}O_4$ (20) 2,5-dihydroxy-3-undécyl-1,4-benzoquinone.

Voir travaux personnels (p. 82).

Flavioline (23) $C_{10}H_6O_5$ (23) 2,5, 7-trihydroxy-1,4-naphtoquinone (87).

Prismes rhomboïdes rouges P. F. : 250° .

Solubilités : — insoluble dans l'éther de pétrole, difficilement soluble dans le benzène et l'eau, facilement soluble dans le chloroforme, le dioxane chaud, l'éthanol et l'éther ainsi que l'acide acétique.

Se rencontre dans *Aspergillus citricus* (Wehmer) Mosseray (23) (Champignons, Moniliales).

Fuerstiaquinone (202) $C_{20}H_{26}O_3$ (?) -hydroxy-1,2 benzoquinone.

Pigment rouge P. F. : 100° - 125° .

Solubilité : — très soluble dans tous les solvants organiques.

Se rencontre dans *Fuerstia africana* F.C.E. Fries (202) (Labiales).

Fumigatine (12) $C_8H_8O_4$ (12) 3-hydroxy-4-méthoxy-2,5-toluquinone.

Aiguilles brun châtaigne P. F. : 114 - 116° .

Sublimable dans le vide poussé.

Solubilités : — difficilement soluble dans l'eau et l'éther de pétrole, facilement soluble dans l'acétone, le benzène, le chloroforme, l'éthanol, l'éther et les alcalis.

Dérivé acétylé : cristaux jaune brillant, P. F. : 96-97°.

Structure confirmée par synthèse (269, 24).

Se rencontre dans *Aspergillus fumigatus* Fresenius (12) (Champignons, Moniliales).

Fusarubine (281) $C_{15}H_{14}O_7$ (281) (?)-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Donne la javanicine par réduction.

Prismes rouges groupés en touffe P. F. : 218° (décomposition).

Solubilités : — presque insoluble dans le sulfure de carbone, difficilement soluble dans le benzène froid, plus soluble dans l'éthanol, l'éther et le méthanol, facilement soluble dans l'acétone, le dioxane et la pyridine, l'acide acétique et les alcalis (sauf dans le bicarbonate de sodium).

Se rencontre dans différentes souches de *Fusarium solani* Mart. (281) (Champignons, Moniliales.)

Gentisinquinone $C_7H_6O_3$ (102) 2- ou (3-?)-méthylol-1,4-benzoquinone.

Fines aiguilles jaunes P. F. : 75-76°.

Structure confirmée par synthèse (43) .

Se rencontre dans *Penicillium urticae* Bainier (102) (Champignons, Moniliales.)

***Hébécarpaquinone** $C_{11}H_8O_3$ (71) 7-méthyl-5-hydroxy-1,4-naphtoquinone ou 7-méthyl-juglone.

Prismes rouges P. F. : 125.5-126.5°.

Se sublime dans le vide.

Dérivé acétylé : aiguilles jaunes P. F. : 151-152°.

Structure confirmée par synthèse (72).

Se rencontre dans les feuilles de *Diospyros hebecarpa* A. Cunn. (71) = *D. Ebenum* Kœn. (Ebénacées).

Hydroxydrosérone (231) $C_{11}H_8O_5$ (231) 2-méthyl-3,5,8-trihydroxy-1,4-naphtoquinone.

Prismes ou paillettes orangé rouge pâle P. F. : 192-193° ; E_o^{alc} (25°) = 0.200 v.

Solubilités : — très difficilement soluble dans l'alcool froid et l'eau bouillante, difficilement soluble dans l'alcool bouillant, soluble dans le benzène et le sulfure de carbone, facilement soluble dans l'éther. Soluble

dans les alcalis dilués mais difficilement soluble dans l'acide acétique glacial.

Dérivés : monoacétylé : P. F. : 151-156°.

triacétylé : cristaux jaunes P. F. : 153-154°.

Structure confirmée par synthèse (340, 221).

Se rencontre dans les bulbes du *Drosera Whittakerii* Planch. (275, 231) (Droséracées).

Hydroxyjavanicine $C_{15}H_{14}O_7$ (?) -1.4-naphtoquinone.

Vraisemblablement identique à la fusarubine (101).

Se rencontre dans *Fusarium javanicum* Koord. (16, 17) (Champignons, Moniliales).

***Impatiensquinone** $C_{11}H_8O_3$ (228) 2-méthoxy-1.4-naphtoquinone.

Aiguilles jaune clair P. F. : 183.5° ; $E_o^{alc} = 0.353$ v.

Solubilités : — insoluble dans l'eau et l'éther de pétrole, moins soluble dans l'éthanol et l'éther, facilement soluble dans le benzène, le chloroforme et les alcalis.

Structure confirmée par synthèse (110).

Se rencontre dans les fleurs d'*Impatiens balsamina* L. (228) (Balsaminacées).

Isoéleuthérine (292) $C_{16}H_{16}O_4$ (291) (?) -1.4-naphtoquinone.

Séréoisomère de l'éleuthérine et ayant des propriétés voisines.

P. F. : 177° ; $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (chloroforme).

Se rencontre en petite quantité dans les bulbes de l'*Fleutherine bulbosa* Herb. (292) (Iridacées).

Javanicine (17) $C_{15}H_{14}O_6$ (17) 5.8-dihydroxy-6-acétonyl-1.4-naphtoquinone plus groupes β -méthyl et β -méthoxy (16).

Cristaux rouge cuivré P. F. : 207.5°-208° (décomposition).

Solubilités : — soluble dans l'acétone, l'alcool, le chloroforme, l'éther et les alcalis.

Se rencontre dans *Fusarium javanicum* Koord. (17) (Champignons, Moniliales).

Juglone $C_{10}H_6O_3$ (31) 5-hydroxy-1.4-naphtoquinone.

Synonyme : Nucine (101), Régianine (101).

Aiguilles jaune rouge P. F. : 154° ; $E_o^{alc} = 0.450$ v.

Solubilités : — insoluble dans l'eau, difficilement soluble dans la

ligroïne, plus soluble dans l'éthanol et l'éther froid, facilement soluble dans le chloroforme et l'acide acétique.

Dérivés : acétylé : feuillets jaune pâle P. F. : 154-155°.

dioxime : aiguilles brun jaune P. F. : 215°.

Structure confirmée par synthèse (32).

Se rencontre sous forme de 5- β -D-glucoside du 1,4-5-trihydroxynaphthalène (80, 282) dans le péricarpe de divers *Juglans* (Juglandacées).

Lapachol (185, 186) $C_{15}H_{14}O_3$ (185, 186) 3-(γ - γ -diméthyl-allyl)-2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Synonymes : acide taigutique (15), acide lapachique (265), greenhartin (307), técomine (224).

Aiguilles ou paillettes jaunes P. F. : 139,5°-140,5°. Sublimable dans un jet de gaz. $E_o^{alc} = 0.287$ v.

Solubilités : — insoluble dans l'eau, moins soluble dans l'éther, assez soluble dans l'alcool bouillant, le benzène chaud et le chloroforme, soluble dans l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'aniline, la pyridine et les alcalis. Assez soluble dans l'acide acétique.

Dérivés : acétate, aiguilles jaune soufre P. F. : 82-83°

oxime : aiguilles jaunes P. F. ; 180° (décomp.).

Structure confirmée par synthèse (112).

Se rencontre dans le bois de *Tecoma Ipe* Mart. (254) ; *T. ochracea* Cham. (254) ; *T. araliacea* D. C. (238) ; *T. leucoxydon* Mart. [= *Bignonia leucoxydon* L.] (238) ; *T. flavescens* Grisb. (238) ; *Bignonia Tecoma* (224) [= *B. tecomoides* D. C. = *T. mollis* H. B. K.] (224) (Bignoniacées) ; *Illipe latifolia* Engl. [= *Bassia latifolia* Roxb.] (238) (Sapotacées) ; *Avicennia tomentosa* Jacq. [= *A. officinalis* L.] (42) (Verbénacées).

Lawson : $C_6H_{10}O_3$ 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Voir travaux personnels pages 45 et 60.

Lomatiol (187) $C_{15}H_{14}O_4$ (276) 3-(3-méthyl-4-hydroxy-2-butényl)-2-hydroxyl-1,4-naphtoquinone.

Aiguilles jaunes P. F. : 127° ; E_o^{alc} (30°) = 0.293 v.

Solubilités : légèrement soluble dans le benzène froid, soluble dans l'eau chaude, facilement soluble dans le benzène bouillant, l'éthanol, l'éther et les alcalis.

Structure confirmée par synthèse (189).

Se rencontre dans les graines de *Lomatia ilicifolia* R. Br. (276) *L. longifolia* R. Br. (276) et les espèces australiennes : *L. silaifolia* R. Br. (189)

L. tinctoria R. Br. (189), *L. polymorpha* R. Br. (189) (Protéacées).

Maesaquinone (164) $C_{26}H_{42}O_4$. La formule exacte n'est pas déterminée, mais la dihydromaesaquinone est la 3,6-dihydroxy-diméthyl-1,4-benzoquinone (165).

Lamelles minces rouge orangé P. F. : 122°. Optiquement inactive.
Solubilité : insoluble dans l'eau.

Structure de la dihydromaesaquinone confirmée par synthèse (166).

Se rencontre dans les fruits de *Maesa japonica* Mor. (164) (Myrsinacées) et de *Maesa emirnensis* A. D. C. qui contiendrait un autre principe quinonique jaune verdâtre (272).

***Marasmiusquinone** $C_{11}H_8O_2$ (29, 30) 6-méthyl-1,4-naphtoquinone.

Cristaux jaune d'or P. F. : 90-91°.

Solubilités : — peu soluble dans l'eau et la ligroïne, soluble dans la plupart des solvants organiques.

Structure confirmée par synthèse (56).

Se rencontre dans *Marasmius graminum* (243, 28) (Champignons, Agaricacées).

Muscarufine (212) $C_{25}H_{16}O_9$ (212) 6-hydroxy-3 (δ -carboxy- $\alpha\gamma$ -butadiényl)-2,5-bis-(2-carboxyphényl)-1,4-benzoquinone.

Synonyme : Amanitine (151, 152).

Cristaux rhombiques rouge orangé P. F. : 275.5°. Optiquement inactive.

Solubilités : — presque insoluble dans le benzène, le chloroforme et l'éther, assez soluble à chaud dans l'eau, l'éthanol et l'acide acétique.

Se rencontre probablement sous forme de glucoside dans l'épiderme d'*Amanita muscaria* L. (344) (Champignons, Agaricacées).

Oosporéine (213) $C_{14}H_{10}O_8$ (213) 2,2'-5,5'-tétrahydroxy-4,4'-ditoluquinone.

Cristaux rouge P. F. : pas indiqué dans la littérature.

Solubilités : — insoluble dans le benzène, le chloroforme et la ligroïne, difficilement soluble dans l'eau, moyennement soluble dans l'éthanol et le méthanol, assez soluble dans le dioxane. Moyennement soluble dans l'acide acétique.

Dérivé tétraacétylé : aiguilles jaunes P. F. : 184°.

Structure confirmée par synthèse (213).

Se rencontre dans *Oospora colorans* V. Beyma (213) (Champignons, Moniliales).

Pérézone (249) $C_{15}H_{20}O_3$ 2-hydroxy-4-(1-méthyl-5-isoheptène-4)-toluquinone.

Synonyme : acide pipitzahoïque (249).

Sublimable. Feuilletés orangés. P. F. : 102-103° ; $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (Ether).

Solubilités : — insoluble dans l'eau, plus soluble dans l'éther de pétrole, facilement soluble dans le benzène, le chloroforme, l'éthanol, l'éther, les alcalis et l'acide acétique.

Se rencontre dans les racines de *Perezia adnata* A. Gray (274, 109) (Composées).

Phoenicine (127) $C_{14}H_{10}O_6$ (268) 5,5'-dihydroxy-4,4'-ditoluquinone.

Cristaux jaune brun P. F. : 230-231° (décomp.).

Solubilités : — très difficilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol chaud, le chloroforme et les alcalis (dont le bicarbonate de sodium), facilement soluble dans l'acide acétique.

Dérivés : diacétylé : paillettes jaunes P. F. : 117-118°.

leucophoenicine : aiguilles blanches P. F. : 247°.

Structure confirmée par synthèse (268).

Se rencontre dans *Penicillium phoeniceum* V. Beyma (127) (Champignons, Moniliales).

Phticol (7) $C_{11}H_8O_3$ (6) 2-méthyl-3-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Prismes jaunes P. F. : 173-174° ; $E_o^{alc} = 0.299$ v.

Solubilités ; — insoluble dans l'éther de pétrole, légèrement soluble dans l'eau, facilement soluble dans les solvants organiques et les alcalis.

Dérivés : acétylé : aiguilles jaunes P. F. : 106-107°.

benzoylé : aiguilles jaune pâle P. F. : 129-130.5°.

Structure confirmée par synthèse (8).

A été isolé à partir de *Mycobacterium tuberculosis* (6, 7) mais d'après FIESER (119), il serait formé pendant le processus d'isolement par dégradation d'un facteur vitaminique K par saponification avec la potasse alcoolique.

Plumbagine (99) $C_{11}H_8O_3$ (233) 2-méthyl-5-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

Synonymes : Plumbagol, plumbagine.

Aiguilles jaune orangé P. F. : 78-79° ; $E_o^{alc} = 0.381$ v.

Solubilités : très peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'éthanol, l'éther et l'éther de pétrole, très soluble dans l'acétate d'éthyle, l'acétone,

le benzène, le chloroforme, le sulfure de carbone et l'acide acétique glacial. Soluble dans les alcalis dilués.

Dérivés : acétylé : aiguilles jaunes P. F. : 117-118° ;

benzoylé : prismes jaune pâle P. F. : 147°.

Structure confirmée par synthèse (285, 117, 314, 93).

Se rencontre dans *Plumbago europaea* L. (233, 99, 280), *P. rosea* L. (280, 330, 323), *P. zeylanica* L. (280, 36). (Plumbaginacées).

Diospyros maritima, Blume (242), *D. xanthochlamys* Gurke (262), *D. mespiliformis* Hochst. (262), *D. hebecarpa* A. Cunn. [= *D. Ebenum* Koen] (71, 73) (Ebénacées).

Drosera rotundifolia L. (341, 93, 92), *D. peltata* Sm. (19), *D. intermedia* Hayne (89) (Droséracées).

Une quinone jaune a été trouvée dans *Drosera binata* Labill. et dont la formule probable est $C_{10}H_8O_3$ (131, 91) P. F. : 106-108°. En outre la plumbagine existerait dans les racines de « babini » ou « babink » (Rubiacée proche de *Rubia tinctoria* Salisb) (288, 289).

Rapanone (22) $C_{19}H_{30}O_4$ (22) 2,5-dihydroxy-3-tridécy-1,4-benzoquinone.

Plaques jaune orangé P. F. : 139-140°.

Solubilités identiques à celles de l'embéline.

Dérivé dibenzoylé : aiguilles jaune clair P. F. : 88-90°.

Structure confirmée par synthèse (22, 18, 116).

Se rencontre dans l'écorce de *Rapanea Maximoviczii* Keidz. (22) (Myrsinacées) et d'*Oxalis purpurata* Jacq. (107) (Myrsinacées).

Shikalkine (52) $C_{16}H_{16}O_5$ 2-(1-hydroxy-3-isohexényl)-5,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (forme racémique).

Longues aiguilles rouge brun P. F. : 148°.

Se rencontre occasionnellement avec la Shikonine.

Shikonine (235) $C_{16}H_{16}O_5$ 2-(1-hydroxy-3-isohexényl)-5,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone (forme dextrogyre).

Cristaux en plaques rouge brun P. F. : 149° ; $[\alpha]_D^{20} = +167^\circ$ (benzène).

Sublimable. E_o^{alc} (20°) = 0,061 v.

Solubilités : soluble dans les solvants organiques à l'exception de l'éther de pétrole et la ligroïne, très peu soluble dans la solution de bicarbonate de sodium.

Dérivés : triacétylé : aiguilles jaunes P. F. 168° ;

dibenzoylé : cristaux jaunes P. F. : 168° ;

monoxime : cristaux P. F. : 163° ;

Structure confirmée par synthèse (52, 55).

Se rencontre sous forme de son dérivé monoacétylé dans les racines du *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. (235) (Borraginacées).

Solanione (333) $C_{15}H_{14}O_6$ (332) 2-méthyl-3-méthoxy-6 (ou 7)-acétonyl-5,8-dihydroxy-1,4-naphtoquinone.

Cristaux rouge orangé P. F. : 208-210°. Optiquement inactive.

Solubilités : soluble dans la plupart des solvants organiques.

Dérivé monoacétylé jaune P. F. : 252-253°.

Selon RUELIUS et GAUHE (281) il est possible que la solanione soit identique à la javanicine.

Se rencontre dans *Fusarium solani* Dz. (332, 333) (Champignons, Moniliales).

Spinulosine (12) $C_9H_8O_5$ 3,6-dihydroxy-4-méthoxy-2,5-toluquinone.

Cristaux pourpre foncé P. F. : 201-203°. Sublimable.

Solubilités : — très peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude.

Structure confirmée par synthèse (13).

Se rencontre dans : *Penicillium spinulosum* Thom (12, 40), *Aspergillus fumigatus* Fresenius (14), *Penicillium cinerascens* Biourge (44) *Penicillium monoverticillata stricta* (190), (Champignons, Moniliales).

Thymoquinone $C_{10}H_{12}O_2$ 2-isopropyl-5-méthyl-1,4-benzoquinone.

Cristaux jaunes P. F. : 44-45°. Sublimable.

Solubilités : — très peu soluble dans l'eau, soluble dans le benzène, le chloroforme et l'hexane, facilement soluble dans l'alcool froid et l'éther.

Structure confirmée par synthèse (223).

Se rencontre dans : *Libocedrus decurrens* Torrey (343) (Conifères), *Monarda fistulosa* Hook. (47) (Labiées).

Callitris quadrivalvis Vent. [= *Thuya articulata* Vahl (154) = *Tetradclinis articulata* Mast.] (103) (Conifères).

Vitamine K₁ $C_{31}H_{46}O_2$ 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone.

Synonyme : α -phyloquinone.

Huile jaune visqueuse P. F. : -20° ; $[\alpha]_D^{20} = -0.4^\circ$ (benzène).

E_o^{alc} (20°) (95 % alc., 0,2 N dans HCl, 0,2 N dans LiCl) = 0.363 v.

Solubilités : — insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, soluble dans l'acétone, le benzène, le chloroforme, le dioxane et l'hexane, très soluble dans l'éther de pétrole.

Structure confirmée par synthèse (37, 113, 114).

Se rencontre dans *Medicago sativa* (38, 85, 203, 204) (Légumineuses) (D'après KOFLER (207) une autre quinone (benzoquinone ?) serait présente dans cette plante).

Spinacia oleracea L. (Chénopodiacées), *Lycopersicum esculentum* Mul. (Solanacées), *Brassica oleracea* L. et variétés (Crucifères), *Oryza sativa* L. (Graminées) etc...

Vitamine K₂ C₄₁H₅₆O₂ 2-méthyl-3-difarnésyl-1,4-naphtoquinone.

Plaques microscristallines jaune pâle P. F. : 53.5-54.5°.

Solubilités : — insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et le méthanol, facilement soluble dans les huiles grasses.

Structure confirmée (39).

Se rencontre dans les poissons putréfiés où elle est formée par action bactérienne (239, 240) et dans les cultures du *Bacillus brevis* (317).

BENZOQUINONES

C ₇ H ₆ O ₃	2- (ou 3) - méthylol - 1,4 - benzoquinone	GENTISINQUINONE.
C ₈ H ₈ O ₄	2,6-diméthoxy-1,4-benzoquinone ..	*ADONISQUINONE.
C ₈ H ₈ O ₄	3-hydroxy-4-méthoxy-2,5 - toluquinone	FUMIGATINE.
C ₈ H ₈ O ₅	3,6 - dihydroxy-4-méthoxy - 2,5 - toluquinone	SPINULOSINE.
C ₁₀ H ₁₂ O ₂	2-isopropyl-5-méthyl-1,4-benzoquinone	THYMOQUINONE.
C ₁₄ H ₁₀ O ₆	5,5'-dihydroxy-4,4' - ditoluquinone.	PHOENICINE.
C ₁₄ H ₁₀ O ₈	2,2'-5,5' - tétrahydroxy - 4,4' ditoluquinone	OOSPORÉINE
C ₁₅ H ₂₀ O ₃	2-hydroxy-4- (1 - méthyl-5 - isoheptène-4)-toluquinone	PÉRÉZONE.
C ₁₇ H ₂₆ O ₄	2,5 - dihydroxy - 3 undécyl - 1,4 - benzoquinone	EMBÉLINE.
C ₁₈ H ₁₂ O ₄	3,6 - dihydroxy - 2,5 - diphenyl - 1,4-benzoquinone	ACIDE POLYPORIQUE.

$C_{18}H_{12}O_6$	2,5-di- (p-hydroxyphényl)- 3,6 dihydroxy-1,4-benzoquinone	ATROMENTINE.
$C_{19}H_{30}O_4$	2,5-dihydroxy- 3 - tridécy- 1,4- benzoquinone	RAPANONE.
$C_{20}H_{26}O_3$	(?)-hydroxy-1,2-benzoquinone	FUERSTIAQUINONE
$C_{25}H_{16}O_9$	6-hydroxy-3 (δ - carboxy- $\alpha\gamma$ - butadiényl) - 2,5-bis-(2-carboxyphényl) - 1,4 - benzoquinone	MUSCARUFINE.
$C_{26}H_{42}O_4$	(?)-1,4-benzoquinone	MAESAQUINONE.

NAPHTOQUINONES

$C_{10}H_6O_3$	2-hydroxy-1,4-naphtoquinone	LAWSONE.
$C_{10}H_6O_3$	5-hydroxy-1,4-naptoquinone	JUGLONE.
$C_{10}H_6O_3$	?-hydroxy-1,2-naphtoquinone	DIOSQUINONE.
$C_{10}H_6O_5$	2,5,7 - trihydroxy - 1,4 - naphtoquinone	FLAVIOLINE.
$C_{11}H_8O_2$	6-méthyl-1,4-naphtoquinone	*MARASMIUSQUINONE.
$C_{11}H_8O_3$	2-méthoxy-1,4-naphtoquinone	*IMPATIENSQUINONE.
$C_{11}H_8O_3$	2-méthyl-3 - hydroxy - 1,4 - naphtoquinone	PHTIOL.
$C_{11}H_8O_3$	2 - méthyl-5-hydroxy - 1,4- naphtoquinone	PLUMBAGINE
$C_{11}H_8O_3$	7-méthyl - 5 - hydroxy- 1,4 - naphtoquinone	*HÉBÉCARPAQUINONE.
$C_{11}H_8O_4$	2 - méthyl - 3,5 - dihydroxy - 1,4-naphtoquinone.	
	ou	
	3 - méthyl - 2,8 - dihydroxy - 1,4-naphtoquinone	DROSÉRONE.
$C_{11}H_8O_5$	2 - méthyl - 3,5, 8-trihydroxy - 1,4-naphtoquinone	HYDROXYDROSÉRONE.
$C_{13}H_{12}O_2$	(?) - 1,4-naphtoquinone	CHIMAPHILINE.
$C_{15}H_{14}O_3$	$\alpha\alpha\beta$ - triméthyl-dihydrofurano - 1,2-naphtoquinone	DUNNIONE.
$C_{15}H_{14}O_3$	3 - (γ - γ - diméthyl-allyl) - 2 - hydroxy-1,4-naphtoquinone	LAPACHOL.
$C_{15}H_{14}O_4$	3 - (3 - méthyl - 4 - hydroxy - 2-butényl) - 2 - hydroxy - 1,4 - naphtoquinone	LOMATIOL.

$C_{15}H_{14}O_6$	5,8 - dixydroxy-6-acétonyl - 1,4 - naphtoquinone plus groupes β - méthyl et β -méthoxy.....	JAVANICINE.
$C_{15}H_{14}O_6$	2 - méthyl - 3 - méthoxy - 6 (ou 7)- acétonyl - 5,8 - dihydroxy - 1,4 - naphtoquinone	SOLANIONE
$C_{15}H_{14}O_7$	(?) - hydroxy-1,4-naphtoquinone...	FUSARUBINE.
$C_{15}H_{14}O_7$	(?) - hydroxy-1,4-naphtoquinone...	HYDROXYJAVANICINE.
$C_{16}H_{16}O_4$	(?) - hydroxy-1,4-naphtoquinone...	ELEUTHÉRINE.
$C_{16}H_{16}O_4$	(?) - hydroxy-1,4-naphtoquinone...	ISOÉLEUTHÉRINE.
$C_{16}H_{16}O_5$	2 - (1 - hydroxy - 3 - isohexényl) - 5 - 8 - dihydroxy - 1,4 - naphto- quinone (forme lévogyre)	ALKANNINE.
$C_{16}H_{16}O_5$	2 - (1 - hydroxy - 3 - isohexényl) - 5,8 - dihydroxy - 1,4 - naphtoqui- none (forme racémique)	SHIKALKINE.
$C_{16}H_{16}O_5$	2 - (1 - hydroxy - 3 - isohexényl - 5,8 - dihydroxy - 1,4 - naphtoqui- none (forme dextrogyre)	SHIKONINE.
$C_{16}H_{18}O_4$	3 - isohexyl - 5,8 - dihydroxy - 1,4- naphtoquinone	ALKANNANE.
$C_{22}H_{30}O_3$	(?) dérivé de 8-hydroxy-1,2-naph- toquinone	CÉLASTROL
$C_{31}H_{46}O_2$	2 - méthyl - 3 - phytyl - 1,4 - naph- toquinone	VITAMINE K_1 .
$C_{41}H_{56}O_2$	2 - méthyl - 3 - difarnésyl - 1,4- naphtoquinone	VITAMINE K_2 .

CHAPITRE III

Propriétés pharmacologiques des benzoquinones et des naphtoquinones naturelles

Les quinones sont des substances biologiquement très actives, intéressantes notamment par leurs propriétés antibactériennes et antifongiques, leurs propriétés vitaminiques K, leur action méthémoglobinisante etc...

De nombreux dérivés naturels et synthétiques ont fait l'objet de recherches systématiques à ces divers points de vue. Nous ne passerons brièvement en revue ici que les principales propriétés pharmacodynamiques des substances naturelles, nous réservant de revenir sur ce sujet avec plus de détail à propos de la lawsone (p. 49) et de l'embéline (p. 85).

D'après McNEW et BURCHFIELD (241) plusieurs hypothèses sont plausibles pour expliquer l'activité biologique des quinones. Elles auraient un rôle essentiel dans le métabolisme cellulaire ainsi que la faculté de bloquer les systèmes enzymatiques. Toutes les hypothèses émises peuvent être basées sur leur forte réactivité chimique provenant de la réaction d'équilibre : quinone-hydroquinone.

Toxicité

BACTÉRIES

Il existe de nombreux travaux sur les propriétés antimicrobiennes des quinones. Selon quelques auteurs (63, 135), le pouvoir antimicrobien de certaines quinones, inhibé en particulier par la cystéine, serait dû à leur interaction avec les groupements thiols. D'une manière générale, la toxicité des quinones est plus forte pour les bactéries Gram + que les Gram — (134).

DEL VECCHIO et coll. (88) ont étudié l'action de plusieurs naphtoquinones sur les *Staphylococcus*, *Brucella*, *Salmonella*. Parmi les produits naturels, seule la juglone a une certaine activité.

L'action favorable de la vitamine K dans la tuberculose a été signalée par BUCELLATO et CASCIO (57). ALCALAY (1) détermine l'activité des composés naphtoquinoniques lors de la tuberculose expérimentale et enregistre une régression de la maladie avec certains d'entre eux.

Les propriétés antimicrobiennes de la plumbagine ont été étudiées par SAINT RAT et coll. (287) et DENOEL (89) mais nous signalerons surtout les nombreux travaux d'HOFFMANN-OSTENHOF et coll. (169, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180) consacrés à l'action antimicrobienne des quinones. Ces auteurs s'efforcent notamment d'établir une concordance entre ces propriétés antibiotiques et l'inhibition des enzymes. Selon eux (173), les naphtoquinones seraient plus actives que les benzoquinones. Ils ont aussi envisagé le rôle de différents substituants.

OXFORD (258) qui a étudié de nombreuses benzoquinones voisines de la fumigatine (p. 20) et de la spinulosine (p. 27) a vu que l'addition du groupe méthoxy augmentait l'activité sur *Staphylococcus aureus* et *Bacterium coli* et que, par contre, les groupements hydroxyles la faisait décroître.

CHAMPIGNONS

Plusieurs benzoquinones naturelles, notamment la thymoquinone (103), (p. 27) ont des propriétés fongicides mais ce sont surtout des dérivés chlorés synthétiques qui ont été essayés aux Etats-Unis en agriculture contre certaines mycoses du chou et de la tomate.

HOFFMANN-OSTENHOF et FELLNER-FELDEGG (172) ont envisagé l'action de différentes benzoquinones et naphtoquinones sur la croissance de *Saccharomyces cerevisiae*. D'après eux, les naphtoquinones seraient plus actives que les benzoquinones : parmi les substances naturelles fongicides citons la juglone (149), le phtiocol, l'impatiensquinone (228). La plumbagine inhiberait la croissance de diverses teignes d'après de SAINT RAT et LUTERAAN (286).

VÉGÉTAUX SUPÉRIEURS

L'action inhibitrice des quinones sur la croissance des plantules de *Lepidium sativum* a été étudié par HOFFMANN-OSTENHOF (167).

ANIMAUX

Il est actuellement impossible d'envisager dans leur ensemble les propriétés toxiques des quinones pour les différents groupes animaux. Il

n'existe encore sur ce point que des travaux fragmentaires portant sur un petit nombre de substances. Nous citerons ainsi :

Protozoaires.

Plasmodium : Les travaux de FIESER et coll. (115) ont mis en lumière les propriétés antimalariques de dérivés naphtoquinoniques en particulier de dérivés en position — 3 de la lawsone. Malheureusement les substances actives contre le paludisme aviaire seraient rapidement inactivées chez l'homme.

Paramécies : L'inhibition de la croissance de *Paramecium caudatum* a été étudiée par BHATIA et LAL (36).

Planaires : La toxicité élevée des quinones pour *Planaria gonocephala* a été signalée par HOFFMANN-OSTENHOF (167) qui l'attribue, d'une part à une action tissulaire (fixation sur les albumines) d'autre part à une inhibition fermentaire.

Vers. L'activité de l'embéline sur les Cestodes et Nématodes (*Dypiliidium caninum* et *Pherelinia postuma*), étudiée en particulier par PARRENJPE et GOKHALE (260), sera décrite plus loin (p. 85).

Vertébrés.

Les travaux anciens de SCHULZ et COHN, cités par HOFFMANN-OSTENHOF (167) attribuaient la toxicité des quinones pour les grenouilles, lapins et chiens à trois causes : — altération de la respiration due à la méthémoglobinisation, action sur le système nerveux central avec production de contractions cloniques, — nécrose tissulaire et lésions rénales.

Dans l'ensemble les dérivés des p-naphtoquinones seraient moins toxiques que ceux des p-benzoquinones.

ROUX (279), au cours de sa thèse sur les paraquinones, a déterminé la toxicité de la thymoquinone chez la souris, le cobaye et le chien. A dose toxique (quelques centigrammes par kg), cette substance provoque une chute de tension, des altérations du système respiratoire, de l'apnée et l'arrêt du cœur.

La toxicité de la plumbagine pour la grenouille, le rat et le cobaye a été étudiée par TUMMIN KATTI et PATWARDHAN (323).

La toxicité chronique et aiguë de la vitamine K₁ et de naphtoquinones à propriétés analogues a été déterminée en 1940 par SHIMKIN (300) chez la souris. A dose élevée ces substances sont des déprimeurs respiratoires et produisent une congestion vasculaire avec extravasion hémorragique dans le foie et le rein.

Appareil cardio-vasculaire

En 1942, FRIEDMAN et coll. (128) ont montré l'action hypotensive sur des rats hypertendus de quelques quinones, parmi lesquelles un dérivé naturel, la thymoquinone, par voie orale ou sous-cutanée. Ces substances n'ont pas d'action sur la pression normale.

Ces mêmes auteurs ont poursuivi une étude systématique de ces propriétés en relation avec la structure chimique. Les p-benzoquinones et p-naphtoquinones peuvent être actives. Il n'y a pas de relation entre l'action hypotensive et les propriétés vitaminiques K.

L'influence de dérivés de la vitamine K sur la pression artérielle des rats hypertendus a été signalée également par SCHWARZ et ZIEGLER (296) en 1944. L'hypotension constatée n'est produite que par des doses relativement élevées, beaucoup plus fortes que celles normalement employées en thérapeutique.

Ces mêmes auteurs (297) en 1945 constatent que l'efficacité des p-benzoquinones comme hypotenseur chez les rats hypertendus dépend d'une certaine structure chimique. Les substances actives possèdent un radical H et un radical alcoyle, sur le même côté du noyau porteur de la fonction $C=O$ [représenté divisé en deux dans le sens vertical]. Les p-benzoquinones et les p-naphtoquinones ont à peu près les mêmes propriétés hypotensives et les variations ne semblent pas être en relation avec leur activité vitaminique K ou leurs potentiels d'oxydo-réduction.

ACTION COAGULANTE

Propriétés vitaminiques K. — Les travaux de DAM (82, 83, 84) en 1934 et 1935 sur les exigences nutritionnelles en lipides du poussin aboutirent à la notion d'une vitamine de coagulation liposoluble ou vitamine K (Koagulation Vitamin).

La carence en cette substance provoque des hémorragies insensibles à l'action de la vitamine C, s'accompagnant d'un retard à la coagulation par hypoprothrombinémie.

Les recherches chimiques démontrèrent qu'il existe plusieurs vitamines K naturelles : la vitamine K_1 (voir page 27) étant d'origine végétale, la vitamine K_2 (voir page 28) retirée des farines de poissons ; le phticol du bacille de Koch possède des propriétés analogues.

Par la suite de nombreux dérivés synthétiques naphtoquinoniques hydrosolubles ont été préparés, possédant l'activité vitaminique K.

TALMAS (310) en 1953 constate que les naphtoquinones en général présentent des propriétés hémostatiques chez le lapin.

Seules les 1,4-naphtoquinones seraient actives, les benzoquinones, les 1,2-naphtoquinones et leurs dérivés n'étant pas efficaces.

ACTION MÉTHÉMOGLOBINISANTE

Après HEUBNER (163), HOFFMANN-OSTENHOF et coll. (167, 181, 180) ont étudié l'action méthémoglobinisante des quinones : il s'agit d'une réaction d'oxydo-réduction, les quinones sont réduites en partie en hydroquinones, alors que l'hémoglobine ou l'oxyhémoglobine du sang, à fer bivalent, est transformée en méthémoglobine à fer trivalent. Cependant la faculté « méthémoglobinisante » n'est pas en relation avec le potentiel d'oxydo-réduction des quinones. Pour une concentration élevée de méthémoglobine dans le sang il y a mort par asphyxie.

CANNAVA (60) en 1948 observe l'action méthémoglobinisante des groupements quinoniques et ne la relie pas à l'activité vitaminique K des produits étudiés.

Système nerveux

On trouve peu de travaux sur l'activité des quinones sur le système nerveux.

KRAHL (215) a constaté sous l'influence de la carboxy-hydroxynaphtoquinone du Droséra, une suppression de la toux déclenchée par stimulation du nerf laryngé chez le chat.

En ce qui concerne le système nerveux périphérique TORDA et WOLFF (320) constatent que la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone et ses dérivés affectent la rapidité et l'amplitude d'une réaction nerveuse au choc électrique. Cette action serait due à une inhibition de la cholinestérase à des concentrations plus grandes que 10^{-5} M (319).

Appareil musculaire

Quelques essais sur les muscles de sangsue et de ver de terre seront rapportés à propos de l'embéline (voir p. 87).

En ce qui concerne les muscles lisses, nous signalerons des travaux portant sur des organes isolés.

INTESTIN

La plumbagine, d'après BHATIA et LAL (36), suivant les doses stimule le tonus intestinal ou amène une relaxation suivie de paralysie chez le chien, le mouton, le lapin, le cobaye et la grenouille.

De nouveaux essais ont été effectués avec la plumbagine par M^{me} BÉZANGER-BEAUQUESNE et VANLERENBERGHE (35) qui ont enregistré une action spasmolytique nette de cette substance vis-à-vis de l'intestin de lapin ou de cobaye contracté par l'acétylcholine ou l'histamine.

La carboxy-hydroxynaphtoquinone isolée du Droséra par KRAHL (215) serait également spasmolytique sur l'intestin isolé de rat et de cobaye préalablement contracté par l'acétylcholine ou le chlorure de baryum.

UTÉRUS

Bien que les propriétés ocytotiques des plantes à quinones soient connues et employées en médecine populaire depuis très longtemps, il n'y a eu que très peu d'essais pharmacologiques sur leurs principes actifs isolés.

BHATIA et LAL (36) citent l'action stimulante de la plumbagine sur les contractions de l'utérus isolé.

Appareil respiratoire

Selon SHIMKIN (300) les naphtoquinones déterminent à hautes doses une dépression respiratoire.

ROUX (279) a constaté, à dose toxique, pour diverses quinones, des altérations du rythme respiratoire, l'apnée terminale précédant régulièrement l'arrêt du cœur.

Appareil rénal

Pour HOFFMANN-OSTENHOF (167) les lésions nécrosantes dues aux quinones sont une conséquence de leur combinaison avec les albumines : un ou deux groupes aminés des protéines réagissant avec une molécule quinonique.

Selon BHATIA et LAL (36) la plumbagine stimule la sécrétion urinaire chez le lapin, le chien, le mouton et le cobaye.

Cellules et tissus

ACTION SUR LA PEAU

BRISSEMORET et MICHAUD (50) crurent découvrir dans les quinones et notamment la juglone une nouvelle classe de médicaments contre les maladies de la peau. Ses propriétés exfoliantes sont bienfaisantes contre diverses affections : eczémas, impétigo, psoriasis etc...

Les propriétés antilépreuses employées dans leur pays d'origine de certains *Diospyros* (262, 263) sont peut-être dues à la plumbagine.

DIVISION CELLULAIRE

TAKIZAWA (309) en 1940 observe chez des souris l'action de certaines quinones et il note leur action carcinogène.

Par contre HUBER (191) en 1945 constate le pouvoir antimitotique de la naphtoquinone, ce pouvoir est confirmé pour les 1,4-benzo et 1,4-naphtoquinones par LEHMAN (225). Ce dernier et coll. (226, 227), comparent l'action de ces substances avec celle de la colchicine.

D'autres auteurs (129, 130, 246) par la suite confirment l'action antimitotique des naphtoquinones et l'un d'eux (246) suggère de faire appel à ces substances pour le traitement des tumeurs.

Actions diverses

Parmi celles-ci nous signalerons l'activité de la vitamine K sur l'appareil génital mâle, accélérant la maturation des lignées séminales, constatée par FILIPPINI et DAMIANI (123).

La vitamine K en injection intradermique se comporterait comme un histaminique d'après BERTOLI et URBINI (33).

Plusieurs travaux (251, 252, 250, 192) ont permis de reconnaître à la vitamine K une action glycogénolytique.

Action sur les enzymes

Celle-ci serait responsable, nous l'avons vu, des propriétés bactériostatiques des quinones.

Les benzoquinones, les 1,4- et 1,2-naphtoquinones, d'après KUHN et BEINERT (219), sont des inhibiteurs de la carboxylase. Parmi les substances naturelles, la fumigatine, l'adonisquinone, la juglone et le phticol sont les plus actifs.

HOFFMANN-OSTENHOF et BIACH (168) ont étudié l'action inhibitrice de divers ferments : papaïne, uréase, catalase etc... sous l'influence des quinones.

L'inhibition de l'uréase est produite d'après SCHOPFER et GROB (294) par diverses naphtoquinones, en particulier la juglone.

De nombreux dérivés synthétiques ont fait l'objet de recherches dans cette voie, sortant du cadre de ce travail.

Des naphtoquinones accélèrent la respiration cellulaire d'algues du genre *Scenedesmus* comme l'a montré GAFFRON (133).

ANFINSEN (9) voit un parallélisme entre l'inhibition de la respiration et celle du clivage des œufs d'oursin, sous l'influence des naphtoquinones. BALL et coll. (26) se basant sur les travaux de WENDEL (336) ont trouvé que certaines 2-hydroxy-3-alcoyle-naphtoquinones étaient des poisons respiratoires très actifs et qu'elles inhibaient le système enzymatique succinase oxydase. Cette dernière propriété a été employée par FIESER et coll (115) pour déceler les substances actives contre les *Plasmodium*.

La production des lipides par divers *Fusarium* est liée à l'intensité de leur pigmentation par la solanione (voir p. 27). Chez des espèces naturellement non pigmentées, DESCHAMPS (90) a constaté que la solanione accroissait la désaturation des graisses.

Cet aperçu rapide des nombreuses publications ayant trait aux propriétés des quinones, donnera une idée de leur activité biologique : leur rôle dans le métabolisme cellulaire, à peine entrevu à l'heure actuelle, apparaît considérable.

DEUXIÈME PARTIE

Etude particulière de deux drogues à quinones

A. — LE HENNÉ : *Lawsonia inermis* L. (Lythracées)

B. — *EMBELIA BARBEYANA* Mez (Myrsinacées)

ÉTUDE DU HENNÉ

TRAVAUX ANTÉRIEURS.

CHAPITRE I

Description botanique

Le Henné (*Lawsonia inermis* L. = *Lawsonia alba* Lam.) appartient à la famille des Lythracées. Le mot « henné » tire son origine du nom arabe « al hanneh » ou de l'égyptien « henna ». Connue depuis la plus haute Antiquité, ce serait le camphire de Salomon, le Copher de la Bible et le Cyprus latin (136).

C'est un arbuste de 3 à 5 mètres de haut, inerme lorsqu'il est jeune et plus tard épineux, à feuilles opposées, simples, entières, de deux centimètres de long sur un de large. Elles sont brièvement pétiolées, ovales, aiguës, mucronées. Les fleurs odorantes, blanc jaunâtre, petites, sont du type 4, disposées en panicules. Les fruits sont des capsules globuleuses à 4 loges renfermant de nombreuses graines.

Probablement originaire de Perse ou d'Arabie, la plante existe actuellement sauvage ou cultivée en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, aux Indes, en Indonésie et aurait même été introduite en Californie et en Floride.

CHAPITRE II

Composition chimique

BERTHOLLET (136) est le premier à avoir fait, en 1800, une analyse sommaire des feuilles de *Lawsonia inermis* L., mentionnant en particulier la présence d'acide gallique.

En 1862, HERRAOUY (162) fait une étude assez détaillée du Henné. Il traite les feuilles pulvérisées par différents solvants afin d'obtenir la matière colorante. Selon cet auteur, le moyen le plus rapide est d'employer l'alcool à 90° en lixiviant jusqu'à ce que le solvant sorte incolore. Après distillation jusqu'à consistance sirupeuse, la chlorophylle est éliminée par l'éther. Le liquide sirupeux étendu d'un peu d'alcool, est filtré puis amené à siccité au bain-marie. Le produit obtenu est solide, amorphe, d'un brun foncé et d'un aspect résinoïde. Ses solutions aqueuses ou alcooliques ont une belle couleur rouge orangé. La matière colorante rougit le papier de tournesol, elle est soluble dans les alcalis, qui en foncent la couleur. Elle se colore en noir par les sels de fer et trouble la solution de gélatine. A cause de ces propriétés, analogues à celles des tanins, HERRAOUY propose pour cette substance le nom d'acide hennotannique.

Par contre en 1887, THOMPSON (312) n'emploie aucun solvant organique. Il fait une décoction des feuilles pulvérisées dans de l'eau bouillante pendant 2 ou 3 heures. Après décantation et expression, le résidu est épuisé à plusieurs reprises par l'eau bouillante. Les liquides sont réunis et évaporés. Il obtient ainsi 12 à 15 % d'une « gomme » brun foncé. Cette substance est soluble dans l'eau chaude, dans les solutions fortes de potasse et d'ammoniaque, dans les acides dilués, mais peu soluble dans l'éther, le chloroforme et l'alcool. La couleur de la solution aqueuse est intensifiée par les alcalis, et diminuée par les acides forts. Par addition de sels ferriques la solution devient noire.

EHRMANN (100), en 1894, épuise à chaud les feuilles de Henné dans un « appareil à distillation continue ». Commencant par l'éther, il obtient un extrait, qui après lavage à plusieurs reprises avec de l'eau

chaude, se dissout complètement dans l'alcool à 95° bouillant ; par refroidissement un précipité se forme contenant selon l'auteur, « de la matière grasse, de la chlorophylle, de la matière colorante et une résine jaune clair ». Les eaux de lavage, de couleur rouge brique, ont une odeur assez forte et une réaction acide. Par filtration, il sépare un résidu jaunâtre et un liquide rouge, amer et astringent. Ce dernier donne un précipité noir verdâtre par la gélatine, l'acétate de plomb, et le perchlorure de fer. L'auteur en conclut à la présence d'acide tannique. HERMANN, épuise le marc, dans le même appareil, par de l'alcool à 95°. Par distillation il obtient un résidu rouge foncé qui est repris par de l'eau chaude. Cette solution est versée dans une grande quantité d'eau froide. Il se forme « un précipité de résine ». La solution aqueuse, traitée par un excès d'acétate de plomb, donne un précipité marron. Celui-ci, lavé, est mis en suspension dans de l'eau distillée et soumis à l'action d'un courant d'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré et évaporé donne un résidu rouge dont la solution aqueuse, astringente, possède une réaction acide. Celle-ci est additionnée de gélatine puis filtrée après 24 heures ; le « tanin » est ainsi précipité et le liquide évaporé laisse un résidu jaune rougeâtre, qui, selon l'auteur, « n'est autre que la matière colorante du Henné ». L'acide henno-tannique serait donc un mélange de tanin et de matière colorante que l'on peut séparer par la gélatine (Malgré ces résultats, VAN RIJN (326) en 1900 et HOFFSTEIN (182) en 1920 citent ultérieurement l'acide henno-tannique comme un tanin). D'autre part les eaux mères du précipité par l'acétate neutre de plomb sont soumises à l'action d'un courant d'hydrogène sulfuré puis filtrées. Le filtrat évaporé laisse un résidu jaune d'or insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool concentré, facilement soluble dans l'eau, réduisant la liqueur de Fehling et paraissant constitué par un sucre réducteur.

Après les épuisements par l'éther et l'alcool, le marc est traité par l'eau froide et ensuite par l'eau bouillante. Dans ces deux extraits, l'auteur trouve de l'albumine, des matières gommeuses et pectiques, du tanin et de la matière colorante. EHRMANN traite ensuite le marc par 2 fois son poids d'acide chlorhydrique à 2 % en chauffant doucement. La liqueur, filtrée et additionnée d'un excès d'ammoniaque, donne un précipité qui est agité avec de l'éther. La solution éthérée, évaporée, laisse un très faible dépôt amorphe donnant, en solution acétique, un précipité avec les réactifs généraux des alcaloïdes. La matière insoluble dans l'éther est de la « pectone ».

En 1920, TOMMASI (318) réussit le premier à obtenir une matière colorante cristallisée qu'il nomme *lawsone*. Cet auteur épuise les feuilles de

Henné par l'eau chaude. L'extrait aqueux est additionné d'eau de chaux et la solution filtrée est acidifiée par l'acide chlorhydrique et épuisée par l'éther. La solution étherée est agitée avec de l'eau de chaux qui prend une teinte rouge orangé. Après acidification, l'auteur extrait de nouveau par l'éther qui est lavé à l'eau froide. Par concentration, il se produit une cristallisation dans la solution étherée. Après refroidissement des cristaux jaune orangé sont recueillis.

La lawsone est purifiée par recristallisation dans l'éther-alcool ou l'alcool. Elle forme des touffes d'aiguilles jaune orangé, P. F. (192-195°) (décomposition).

TOMMASI lui attribue la formule $C_{10}H_6O_3$ et reconnaît sa nature quinonique, sa réaction acide, la présence d'un hydroxyle phénolique et l'absence de groupement méthoxylé. Sa coloration rouge intense avec l'acétate de nickel (BRISSEMORET et COMBES) la fait considérer par l'auteur comme une hydroxy-naphtoquinone (probablement : 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone). La synthèse de cette substance avait déjà été effectuée par THIELE et WINTER (311) en 1900.

OESTERLE (255), en 1923, sépare de l'extrait alcoolique du Henné, purifié par dégraissage par l'éther de pétrole, une substance cristallisant dans l'alcool méthylique bouillant en aiguilles blanches, P. F. : 164-165° qu'il identifie au mannitol.

COTY (76), pour l'extraction de la matière colorante, préconise l'emploi d'une solution aqueuse d'un sel alcalino-terreux et après acidification par un acide minéral (HCl), l'extraction par le benzène ou le trichloréthylène. Après un nouveau passage en solution aqueuse alcaline et acidification la matière colorante est recueillie et séchée.

En 1928, POLACCHI (267), traite les feuilles de Henné par de l'eau rendue alcaline par le bicarbonate de sodium. Après acidification, la matière colorante est extraite par un solvant volatil tel que le chloroforme.

ALI (2), la même année, extrait une substance dont la formule brute diffère de celle des auteurs précédents. Ce produit, facilement oxydable, de point de fusion constant et dont la couleur devient rouge foncé au contact de l'air, est obtenu à partir d'un extrait aqueux traité par l'acétate de plomb. Le plomb étant éliminé par l'hydrogène sulfuré la solution est épuisée par le benzène.

LAL et DUTT (222), en 1933, travaillant sur du Henné provenant des Indes, préparent la lawsone par extraction au moyen d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. Ils acidifient par l'acide sulfurique dilué. La matière colorante brute précipite. Elle est recueillie,

séchée et épuisée par l'ammoniaque diluée. La lawsone est ensuite précipitée par l'acide chlorhydrique, recueillie, séchée et épuisée par le benzène. Par concentration, elle cristallise et est à nouveau purifiée par passage en solution carbonatée et précipitation en milieu chlorhydrique. Le précipité, lavé et séché est cristallisé à plusieurs reprises dans le benzène et l'acétone. Les auteurs obtiennent ainsi 0,5 % de cristaux acajou P. F. : 190°. Ils confirment, pour la lawsone, la formule proposée par TOMMASI (318).

En 1934, CONDELLI (68), dans une étude détaillée de la répartition, la culture, la production, l'importance commerciale et les usages du Henné, rapporte quelques déterminations chimiques effectuées sur des feuilles et des rameaux : humidité, cendres, matières grasses, substances azotées, extraits acétonique et alcoolique. Il indique qu'il existe une petite quantité de tanin (0,72 %) (méthode à la poudre de peau).

Cependant Cox (77) en 1938 nie la présence de tanin qu'il a également recherché par la méthode à la peau. Pour lui les réactions colorées des extraits aqueux du Henné avec les sels de fer et de cuivre et sa précipitation par la gélatine sont dues à la présence d'acide gallique qui existerait dans la proportion de 5 à 6 %. Le mannitol est également isolé par l'auteur.

La lawsone (1 %) est évaluée colorimétriquement par addition d'un excès d'ammoniaque à un extrait alcoolique de Henné, la coloration rouge étant comparée à celle d'une solution étalon de quinone. L'auteur donne également une méthode volumétrique plus précise : les extraits aqueux sont traités à froid par l'amalgame de zinc et l'acide sulfurique dilué en atmosphère de gaz carbonique. Il y a réduction en 1,2,4-trihydroxynaphtalène, titré par le sulfate ferrique en présence de bleu de méthylène.

Il n'existe pas à notre connaissance de travaux chimiques plus récents sur le Henné à part la revue en 1956 d'un auteur danois, WELLENDORF (335) qui rappelle les méthodes d'évaluations précédemment indiquées et cite l'essai du British Pharmaceutical Codex (51) (Extrait aqueux 25 à 33 % ; cendres insolubles dans les acides, 4 % ; essai de teinture de la laine : un décocté de Henné à 5 % doit communiquer, par ébullition d'une heure, une teinte rouge à 0.5 g de laine préalablement lavée à l'eau chaude ammoniacale). En outre il caractérise la lawsone dans le Henné par micro-sublimation de la poudre acidifiée et donne des déterminations spectrophotométriques, de cette substance.

CHAPITRE III

Propriétés physico-chimiques de la lawsone

Propriétés physiques

La lawsone naturelle se présente en aiguilles jaune orangé à brun acajou suivant le mode de cristallisation (alcool, benzène, éther etc...) P. F. : 190-195° (décomposition). D'après FIESER (121) la substance synthétique pure forme des aiguilles jaunes P. F. : 192° (décomposition) et une coloration rouge des cristaux serait due à la présence d'impuretés. La lawsone se sublime à 112° sous 13 à 15 mm de mercure (58).

On ne trouve dans la littérature aucune mention d'une activité optique de la lawsone.

SOLUBILITÉS

La lawsone est très peu soluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud en donnant une solution jaune orangé. Elle est peu soluble dans le benzène froid, l'éther de pétrole, le sulfure de carbone et le tétrachlorure de carbone. Elle est soluble dans l'acétate d'éthyle, l'acétone, le chloroforme, l'éthanol, l'éther et le méthanol, ainsi que dans les alcalis (même les solutions de bicarbonate) en donnant une coloration rouge orangé. Elle est aussi soluble dans l'acide acétique.

SPECTRE ULTRA-VIOLET

Il a été étudié par divers auteurs : MORTON et EARLAM (247), SPRUIT (304), DAGLISH (81) et WELLENDORF (335) en solution dans le méthanol ou l'éthanol acides ou alcalins (Voir travaux personnels, page 64).

SPECTRE INFRA-ROUGE

JOSIEN et coll. (200) en 1953 ont déterminé le spectre de la lawsone, parmi différentes ortho et paraquinones, en solution dans le tétrachlo-

rure de carbone. Ils notent une bande d'absorption à 1663 cm^{-1} due aux groupes $\text{C}=\text{O}$ et une autre à 3410 cm^{-1} correspondant à l'hydroxyle.

En 1955, BROCKMANN et FRANCK (53) notent une forte bande d'absorption à $3,15\text{ }\mu$ non mentionnée par les auteurs précédents.

POTENTIEL D'OXYDO-RÉDUCTION

Il a été déterminé par de nombreux auteurs (GRIGNARD (153). Voici en particulier la valeur indiquée par WALLENFELS et MOHLE (327) : $E_{\text{o}}^{\text{alc}}$ à 25° (alcool à 50 % 0.1 M dans H Cl, 0.2 M dans LiCl) : 0.358 v.

D'après FIESER (118) la constante de dissociation à 25° est de 1.05×10^{-4} .

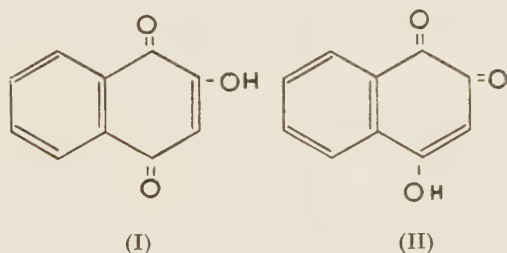
CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER

SPROTON et BASSET (303) opérant par la méthode descendante, sur du papier Whatman N° 1, avec comme phase solvante le mélange alcool isoamylique (Fusel oil), pyridine, eau (3 : 2 : 1,5) et comme révélateur de la soude à 5 %, obtiennent avec la lawsone (solution saturée dans l'éthanol) un spot orangé de R_f 0.47.

Propriétés chimiques

STRUCTURE

D'après FIESER (110), à l'état solide la lawsone n'existe que sous la forme (I) 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone, mais en solution il existerait un équilibre tautomérique avec la forme (II) 4-hydroxy-1,2-naphtoquinone :



MANGINI (236, 237) l'appelle isojuglone, la juglone étant la 5-hydroxy-1,4-naphtoquinone.

SYNTHÈSE

La lawsone naturelle a été identifiée au produit de synthèse déjà obtenu en 1900 par THIELE et WINTER (311). Depuis de nombreux organiciens ont renouvelé sa préparation synthétique, notamment FIESER et MARTIN (121) à partir de la 1,2-naphtoquinone-4-sulfonate d'ammonium.

RÉACTIONS DE PRÉCIPITATIONS ET RÉACTIONS COLORÉES

La solution alcoolique diluée de lawsone donne un précipité :

- | | | |
|---|---|------------------|
| — rouge brun par le chlorure ferrique | } | (318, 222, 142), |
| — jaune par le chlorure stanneux | | |
| — jaune par l'alun de potassium | | |
| — orangé par l'acétate de cuivre | | |
| — rouge orangé par le nitrate d'argent | | |
| — orangé par l'acétate de plomb (222), | | |
| — rouge vif par l'acétate de nickel (318, 222, 77), | | |
| — jaune orangé par l'acétate de nickel (231). | | |

— Une coloration jaune à 25° et orangé jaune à 60° est obtenue avec l'anhydride boroacétique dans l'anhydride acétique (117).

— Une coloration brune passant ensuite du vert olive au bleu foncé est obtenue avec de l'acide sulfurique concentré et du benzène additionné de thiophène (188).

— Une coloration rouge brun est produite par le triphényl-phosphine dans le chloroforme bouillant (293).

— Une coloration rouge est obtenue avec le diéthyl-dithiocarbamate sodique dans de la soude alcoolique (194).

RÉACTIONS DIVERSES

Oxydation (101) :

1) Chauffée avec l'acide nitrique la lawsone donne naissance aux acides oxalique et naphthalique.

2) Par le permanganate de potassium en milieu acide sulfurique dilué on obtient l'acide phtalique.

3) Par le peroxyde d'hydrogène en solution bicarbonatée il y a production de l'isonaphtazarine.

Réduction :

1) Par l'acide chlorhydrique et le zinc, la lawsone est réduite en 1,2,4-trihydroxynaphtalène (10).

2) Chauffée avec le zinc et l'anhydride acétique elle donne du 1,2,4-triacétoxynaphtalène (318, 222).

3) La distillation sur poudre de zinc donne du naphtalène (222, 142).

DÉRIVÉS

Selon ELSEVIER (101) de nombreux dérivés ont été préparés :

- 4-imides,
 - diimides,
 - 1-oxime : aiguilles jaunes P. F. : 195° (env.) (140),
 - dioxime : aiguilles jaunes P. F. : 200° (décomp.) (222),
 - 2-acétoxy : feuillets jaunes P. F. : 131° (231, 311),
 - 2-méthoxy : aiguilles jaune pâle P. F. : 184°-185° (110),
 - 2-benzyloxy : aiguilles jaune pâle P. F. : 145° (111).
 - 2-éthoxy : aiguilles jaune pâle P. F. : 120° (110).
-

CHAPITRE IV

Etude pharmacologique

Emplois du Henné en médecine populaire

Le Henné est employé depuis les temps les plus reculés en Arabie en Egypte, en Perse, dans l'Inde etc... comme cosmétique et comme teinture. Cet usage a sans doute pour origine, en dehors de la coquetterie, la prévention de différentes maladies de la peau (162, 182). En effet le Henné, par une sorte de tannage, resserre la peau, la tonifie, diminue la transpiration. Les Arabes l'utilisent comme topique dans les blessures, les brûlures.

Dès l'Antiquité, DIOSCORIDE (162) indique les propriétés astringentes des feuilles utilisées pour guérir les ulcères de la bouche et les furoncles. AVICENNE (162) emploie également le Henné contre les ulcères, les inflammations, les brûlures. Selon PROSPER ALPIN (162) c'est un médicament des gonorrhées, des leucorrhées, des crachements de sang. Dans l'Inde, on traite par le Henné une certaine maladie des pieds appelée « burning of the feet » (184). La décoction s'emploie également en gargarismes (329) et comme antidiarrhéique (100). Les feuilles surtout sont utilisées mais les fleurs, parfumées, sont également médicinales et servent contre les maux de tête (en application externe) et, ainsi que les fruits, comme emménagogue (100, 136). Quant aux racines et aux écorces, elles sont employées en particulier contre la lèpre (283, 182), les rhumatismes (329, 283), la jaunisse (184), les ulcères de la bouche et des gencives.

Propriétés pharmacologiques

Nous passerons ici en revue les principaux travaux ayant trait aux propriétés pharmacologiques du Henné et de la lawsone.

I. — Henné

Un seul travail à notre connaissance a trait aux propriétés pharmacodynamiques de la drogue, celui de CASANOVA (62). Cet auteur a essayé

l'infusé à 5 % de feuilles sur l'utérus gravide isolé de cobaye à la dose de 0,1 ml à 10 ml. Il ne note aucune action sur le tonus et les contractions de cet organe.

II. — Lawsone

Seuls, les travaux suivants ont été effectués à notre connaissance.

Toxicité

Virus. — En 1952, UEDA et coll. (324) ont essayé, parmi diverses naphtoquinones, l'action de la lawsone sur l'encéphalite (*Encephalitis japonica*) de la souris. Une suspension de cerveau infecté (concentration : $10^{-6.5} = \text{DL} \times 1\,000$) est préparée dans une solution à 0.2 % de la naphtoquinone. L'inoculation intracérébrale est pratiquée sur des groupes de 10 souris immédiatement et après 1, 2, 3 et 4 heures. Le taux de survie est nul avec la lawsone.

CZEKALOWSKI (79), la même année, étudie l'action de substances antienzymatiques telle que la lawsone sur l'association *Escherichia coli* et coliphage T2. A la concentration de 0.01 à 1×10^{-3} M la croissance du phage est arrêtée mais la reproduction de son hôte n'est pas affectée.

Bactéries. — En 1944, LLOYD et MIDDLEBROOK (229) ont essayé l'effet de la lawsone sur le bacille tuberculeux *in vitro* sans aucun résultat.

CARRARA et LORENZINI (61) en 1946, ont étudié comparativement l'action de diverses naphtoquinones sur la croissance du *Staphylococcus aureus*. L. L'activité du sel sodique de la lawsone serait 3.74 U. O. mg (rappelons que la Penicilline G représente 1667 U. I., peu différentes de l'unité Oxford, au mg.).

En 1951, DIMARCO et coll. (94) font l'essai de plusieurs 1,4-naphtoquinones, dont la lawsone, sur *S. aureus*. Selon ces auteurs, l'activité bactériostatique de ces quinones est en relation avec leur potentiel d'oxydo-réduction et elles agiraient sur les groupements SH essentiels au développement cellulaire. Le fait que la cystéine est antagoniste des quinones renforce cette hypothèse. Ces auteurs mentionnent que les souches résistantes à la pénicilline sont plus sensibles à l'action de ces quinones.

Champignons. — KOWALIK (214), en 1951, étudie l'action antifongique de diverses naphtoquinones sur *Fusarium orthoceras*, *Alter-*

naria solani, *Cladosporium herbarum*, *Stachybotrys atra* et *Penicillium notatum* var. *chrysogenum*. Il constate avec la lawsone une complète inhibition pour les concentrations variant de 1.5 à 3 mM.

Plasmodium. — FIESER et coll. (115), recherchant des antimalariques au cours de la dernière guerre mondiale, ont préparé un grand nombre de dérivés en position 3 de la lawsone et les ont essayé sur le paludisme du canard (*Plasmodium Lophurae*) *in vitro* et *in vivo*.

Propriétés antihémorragiques

Les propriétés vitaminiques K de la lawsone ont été étudiées, avec celles de nombreuses naphtoquinones et de leurs dérivés, par plusieurs auteurs : ALQUIST et KLOSE (3, 4), KUHN et coll. (220), DAM et coll. (86) et PAKENDORF et coll. (259). D'après ceux-ci, la lawsone a une activité très faible.

FIESER et coll. (122), en 1941, carentent des poussins en vitamine K. Ils retiennent les animaux pour lesquels le temps de coagulation est égal ou supérieur à 60 minutes. Ils leur administrent par voie buccale la naphtoquinone en solution dans l'huile d'arachide. La substance est considérée active si, après 18 heures, le temps de coagulation est réduit à moins de 10 minutes chez 60 à 80 % des animaux. La lawsone à la dose de 1000 γ est inactive dans ces conditions.

TALMAS (310) en 1954 a mis en évidence des propriétés hémostatiques chez diverses substances en particulier pour la lawsone. Il détermine le temps de saignement moyen normal chez le lapin incisé à l'oreille selon la technique de ROSKAM et PAUWEN (278). Immédiatement après une injection intra-veineuse de 10 mg/kg il observe une réduction du temps de saignement de 42 secondes et après 15 minutes de 71 secondes. Les doses beaucoup plus élevées de la quinone (50 mg/kg) n'ont pas d'action sensiblement plus forte.

Action sur la respiration cellulaire

FRIEDHEIM (126), en 1934, étudie l'influence de la juglone et de la lawsone sur la respiration des globules rouges de lapin. La lawsone à la concentration M/1000 dans le Ringer glucosé l'augmente 5 à 8 fois. D'autre part l'auteur étudie la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine sous l'influence des naphtoquinones. Alors que la juglone produit de la méthémoglobine il n'en est pas de même pour

la lawsone dans les conditions où les deux substances accroissent la respiration.

D'après HOFFMANN-OSTENHOF et coll. (180), la formation de méthémoglobine dans le sang de chien hémolysé ou non est très faible sous l'influence de la lawsone à pH 6.8 alors que d'autres naphtoquinones ont une action beaucoup plus forte. Cette formation ne dépend que très peu des potentiels d'oxydo-réduction de ces substances et elle n'est pas non plus en relation avec leurs pouvoirs inhibiteurs des enzymes.

Action sur les enzymes

En 1946, HOFFMANN-OSTENHOF et BIACH (168) ont étudié l'inhibition de l'activité protéolytique de la papaïne par diverses quinones. La lawsone à la concentration 10^{-5} est sans action.

L'action inhibitrice de la lawsone sur la carboxylase de la levure a été mise en évidence par KUHN et BEINERT (219) en 1947. Elle est faible en regard de celle de la juglone dont l'hydroxyle est en 5. Cette inhibition serait d'après ces auteurs en relation avec la réaction des quinones avec les groupes SH de la protéine enzymatique.

TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE I

Etude chimique

Essais préliminaires

Tous les essais ont été effectués sur des feuilles récoltées aux Indes en 1955 et obligeamment fournies par les Etablissements l'Oréal (*).

Ces feuilles ont conservé une coloration vert pâle sauf quelques unes légèrement brunes, alors que les échantillons commerciaux sont très fréquemment d'une teinte brun rougeâtre.

Humidité (7 %). A été déterminée sur 5 g de drogue pulvérisée, séchée à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant.

Cendres (10 %). Le dosage est effectué sur des feuilles pulvérisées et séchées à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant. 2 g sont calcinés dans un creuset de quartz ; les cendres blanches sont pesées et rapportées à 100 g de plante.

RECHERCHES SUR L'INFUSÉ A 5 %

5 g de feuilles sont infusées dans 100 ml d'eau bouillante ; après filtration on ajuste à 100 ml. Le liquide obtenu est rouge orangé, inodore et légèrement amer.

— *Indice mousse* : 10 ml d'infusé neutralisé par une solution de carbonate de sodium à 1 % ne donnent qu'une mousse fugace après agitation. Nous avons conclu à l'absence de saponines.

— *Réactions diverses* : par addition de soude ou d'ammoniaque la coloration devient rouge foncé.

(*) Nous remercions vivement M. CHARIE, Directeur technique aux Etablissements l'Oréal qui a mis à notre disposition une quantité importante de feuilles de Henné.

— par addition de perchlorure de fer dilué la coloration de l'infusé vire au vert brun foncé .

— par ébullition de 5 ml d'infusé avec 1 ml d'acide chlorhydrique concentré, il apparaît un précipité brun.

— a 50 ml d'infusé on ajoute 25 ml de réactif de STIASNY (formol, acide chlorhydrique) et on chauffe 30 minutes à une température inférieure à l'ébullition. Il se forme un précipité brun. Après filtration, le filtrat est saturé d'acétate de sodium et additionné de chlorure ferrique. On a une coloration brun clair à brun noir.

— l'addition de gélatine salée à 2 % (dans une solution saturée de chlorure de sodium) à 5 ml d'infusé ne donne aucun précipité.

Ces dernières réactions ne permettent pas de conclure à la présence de tanins ; les réactions obtenues avec la soude, le perchlorure de fer etc., pouvant être attribuées aux dérivés quinoniques.

RECHERCHE DES FLAVONES

Les flavones ont été recherchées par l'action de l'hydrogène naissant (réaction de SHIBATA, dite de la cyanidine) : 5 ml d'infusé sont additionnés d'acide chlorhydrique alcoolique et de quelques copeaux de magnésium ; il apparaît une coloration orangée indiquant la présence de dérivés flavoniques.

RECHERCHE DE L'ACIDE GALLIQUE

Différents auteurs (136, 77) ayant affirmé la présence de cette substance, nous avons cherché à la caractériser.

— 50 g de feuilles broyées ont été imbibées d'acide chlorhydrique au 1/10 et macérées dans l'éther à la température du laboratoire pendant 48 heures. Après concentration, la solution éthérée est épuisée par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. La phase aqueuse est acidifiée et épuisée par l'éther qui se colore en jaune orangé. Le solvant est évaporé à sec, le résidu est repris par quelques ml d'alcool. Il semble constitué en majeure partie par des dérivés quinoniques se colorant en rouge orangé par la soude. Dans le but d'y rechercher l'acide gallique, la solution alcoolique a été soumise à la chromatographie sur papier (Arches 301) par la méthode ascendante, dans le mélange de Partridge [butanol, acide acétique, eau (4 : 1 : 5)] avec un témoin d'acide gallique (sol. à 1 % dans l'alcool à 95°). Ce dernier donne un spot révélé en violet par le perchlorure de fer dilué. Avec la solution extractive du Henné, on n'obtient pas de spot au même niveau mais

seulement un de Rf 0.91 (après 16 heures) révélé en rouge orangé par la potasse alcoolique et correspondant à la lawsone.

Craignant être en présence d'acide gallique combiné, nous avons soumis une teinture alcoolique au 1/5 (alcool à 70°) de feuilles de Henné, d'une part à une hydrolyse acide (par H_2SO_4 à 2 % en volume), d'autre part à une hydrolyse alcaline (par KOH à 5 %), 2 heures au bain-marie bouillant. Les liqueurs hydrolysées ont été concentrées au bain-marie pour chasser l'alcool et épuisées par l'éther (après acidification dans le cas du produit de l'hydrolyse alcaline). Les solutions éthérées ont été évaporées à sec laissant un résidu brun vert foncé qui a été repris par quelques ml d'alcool et soumis à la chromatographie comme précédemment.

Aucun spot d'acide gallique n'a été mis en évidence. Ont été seulement caractérisés par cette méthode, un peu de lawsone (colorée en rouge orangé par la potasse, en brun violacé par le perchlorure de fer) et des dérivés flavoniques de plus faibles Rf, fluorescents en jaune aux U. V.

Il ne nous a donc pas été possible de mettre en évidence d'acide gallique dans les feuilles de Henné.

Extraction par les solvants successifs

Elle a été effectuée dans un appareil de Soxhlet sur 300 g de drogue pulvérisée. Entre chaque solvant, le marc a été séché à l'air libre.

Extrait éthéro-pétrolique : après 42 heures d'épuisement (temps nécessaire pour la décoloration) on obtient une liqueur extractive d'un vert très foncé qui est distillée et donne un extrait demi-solide (Rdt : 5,8 %). Dans celui-ci il n'a pas été possible de mettre en évidence de principes quinoniques (pas de coloration par la soude). Les réactions des stérols sont positives (LIEBERMANN et SALKOWSKI). Par la réaction de CARR et PRICE (trichlorure d'antimoine en solution chloroformique) on obtient une coloration violacée indiquant la présence probable de caroténoïdes.

Extrait chloroformique : épuisement 18 h. Rendement 3,5 % d'un extrait gras, vert foncé, à odeur légèrement aromatique. Présence de stérols (LIEBERMANN) et de quinones (coloration orangée par la soude et rouge par l'acétate de nickel), la réaction de la cyanidine est négative.

Extrait éthéré : épuisement 18 h. Rendement 2,1 %. Plusieurs épuisements ont été effectués. Dans la première liqueur extractive on note la

présence de chlorophylle, de quinones et de flavones. Les trois autres liquides d'épuisement colorés en jaune verdâtre ne contiennent plus de quinones mais donnent une réaction de la cyanidine positive.

Extrait acétate d'éthyle : 5 épuisements ont été effectués, d'environ 6 heures chacun, le solvant étant renouvelé à chaque fois et les précipités obtenus, étudiés séparément.

1^{re} fraction : la liqueur extractive encore chaude est concentrée sous pression réduite à 200 ml environ ce qui amène un début de précipitation. Après séjour au frigidaire un dépôt brun chamois est séparé par centrifugation et séché sous vide en présence d'anhydride phosphorique (Rdt 1,5 %). La réaction de la cyanidine est positive (coloration rouge). Absence de quinones. Les eaux mères sont concentrées de nouveau sous pression réduite jusqu'à apparition d'un nouveau précipité qui est recueilli et séché (Rdt : 0,7 %). Le test de la cyanidine est positif. Les eaux mères évaporées à sec laissent un résidu sirupeux brunâtre (Rdt 1,5 %). Cyanidine positive.

2^e fraction : la liqueur éthéro-acétique est traitée comme précédemment. Il a été séparé après concentration un précipité brun chamois (Rdt : 1,75 %) qui donne une réaction positive à la cyanidine. Les eaux mères après concentration donnent un nouveau précipité, renfermant encore des flavones, mais se résinifiant.

3^e, 4^e et 5^e fractions : comme précédemment, il a été obtenu, par concentration des liqueurs, des précipités renfermant des dérivés flavoniques (cyanidine +). Ces précipités réunis ont été étudiés ultérieurement par chromatographie sur papier.

Extrait acétate d'éthyle + 5 % d'éthanol 95° : 3 épuisements de 6 heures chacun ont été nécessaires pour arriver à la décoloration du liquide extractif. Les liqueurs d'épuisement réunies sont concentrées sous pression réduite jusqu'à apparition d'un précipité. Celui-ci est séparé par centrifugation et séché sous vide phosphorique (Rdt : 1,6 %). Une coloration orangée est obtenue par la réaction de la cyanidine. Le chlorure ferrique donne une teinte verte, la soude : jaune orangé. Cette substance réduit la liqueur de Fehling, elle est sans doute constituée en grande partie par des sucres réducteurs.

Extrait acétonique : la poudre est épuisée jusqu'à décoloration du solvant. Celui-ci est concentré à environ 100 ml et placé au réfrigérateur pendant plusieurs jours. Il se forme des cristaux blancs réduisant fortement la liqueur de Fehling (Cyanidine $\pm$ 0).

Extrait alcoolique à 95° : après 6 heures d'épuisement la décoloration est obtenue et la liqueur alcoolique brun orangé est concentrée sous pression réduite à 200 ml. Après quelques jours de repos à la température du laboratoire il se forme dans le fond et sur les parois du flacon un précipité cristallin blanchâtre souillé d'une substance brunâtre, ce précipité après lavage à l'éther et l'alcool froid est presque blanc ; Il est ensuite dissous dans l'éthanol bouillant. Par refroidissement il reprécipite sous forme gélatineuse. Après dessiccation il donne une masse blanche friable constituée par de fines aiguilles de saveur légèrement sucrée P. F. : 166° ne réduisant pas la liqueur de Fehling.

Cette substance semble être du mannitol P. F. : 166-168° déjà signalé par différents auteurs. La comparaison par chromatographie sur papier avec du mannitol pur a été effectuée plus loin (voir p. 59).

Etude par chromatographie sur papier des différents extraits obtenus

Par cette méthode ont été étudiés : la teinture au 1/5 de feuilles de Henné, l'infusé au 1/5, les extraits chloroformiques et étherés renfermant des dérivés quinoniques, les différents précipités riches en dérivés flavoniques de l'extrait éthéro-acétique, les sucres de l'extrait acétonique et la substance cristalline blanche séparée dans l'extrait alcoolique.

I. — *Teinture au 1/5* : de feuilles de Henné dans l'éthanol 70° obtenue à froid par macération.

C'est la méthode ascendante qui a été utilisée, avec comme phase solvante, le mélange de Partridge [H₂O, butanol, acide acétique (5 : 4 : 1)] sur papier d'Arches 302 et comme révélateurs les rayons U. V., une solution alcoolique de potasse à 5 % en lumière visible et ultraviolette. Chaque tache a été effectuée avec 5 mm³ de solution.

Durée : 16 heures.

Température : 20°. Front du solvant : 24 cm.

SPOTS OBTENUS

Rf	Lumière visible	U. V.	KOH alcoolique 5 %	U. V. après KOH
0,94	vert pâle	rose	vert	rose
0,91	orangé	violet	orangé	violet
0,82	—	jaune	—	bleu
0,73	—	bleu (faible)	—	bleu
0,63	—	orangé (faible)	—	jaune pâle
0,42	—	jaune	jaune	jaune

On peut donc mettre en évidence dans la teinture des spots de dérivés flavoniques (Rf. 0.42) et de quinones (Rf. 0.91). Le spot vert vif après potasse correspond à la chlorophylle.

II. — *Infusé à 5 %.*

Tache : 5 mm³.

Papier : Arches 302.

Solvant : butanol acétique (mélange de Partridge).

Révéléateur : potasse alcoolique à 5 %.

Durée : 16 heures.

Température : 20°.

Front du solvant : 25 cm.

SPOTS OBTENUS

Rf	Lumière visible	U. V.	KOH alcoolique 5 %	U. V. après KOH
0,90	orangé pâle	violet	orangé	violet
0,81	—	—	—	bleu
0,71	—	bleu	orangé (faible)	bleu
0,57	—	orangé	—	jaune
0,41	—	jaune	jaune (faible)	jaune
0,32	—	—	—	bleu

Deux spots quinoniques (Rf : 0,90 et 0,71) d'intensité assez faible sont décelables ainsi que des dérivés flavoniques (Rf. 0.57 et 0.41).

III. — *Extraits chloroformique et éthéré.*

Solution à 1 % dans l'alcool de l'extrait sec (tache de 5 mm³).

Papier : Arches 302.

Solvant : butanol acétique (mélange de Partridge).

Révéléateur : potasse alcoolique à 5 %.

Durée : 16 heures.

Température : 20°.

Front du solvant : 25 cm.

2 spots (Rf : 'A' = 0,91 et 'B' = 0.67) correspondants à des quinones sont obtenus dans l'extrait éthéré, un seul dans l'extrait chloroformique (A). Ce spot a été identifié ultérieurement à celui de la lawsone. L'intensité respective de ces spots est liée à la durée d'épuisement dans l'appareil de Soxhlet. Si celle-ci est très longue (30 heures) le spot 'A', très intense pour l'extrait chloroformique est atténué pour l'extrait éthéré. Le spot 'B' n'existe que pour l'extrait éthéré, il est

SPOTS OBTENUS

Rf	Lumière visible	U. V.	KOH alcoolique 5 %	U. V. après KOH
EXTRAIT CHLOROFORMIQUE				
0,95	vert	rose	vert	rose
0,91	orangé	violet	orangé	violet
EXTRAIT ÉTHÉRÉ				
0,94	vert	rose	vert	rose
0,91	orangé	violet	orangé	violet
0,81	jaune	jaune	jaune	bleu
0,67	—	bleu	orangé	violet

surtout intense si l'extraction a été très prolongée. L'extrait éthéré renferme en outre une flavone jaune pâle (Rf : 0,81) aux U. V. et par la potasse alcoolique et bleue aux U. V. après potasse. De la chlorophylle (Rf : 0,95), colorée en vert vif après potasse, est présente dans les deux extraits.

IV. — *Précipité obtenu à partir de l'extrait éthéro-acétique.*

Solution à 1 % dans l'alcool. Tache : 5 mm³.

Papier : Arches 302.

Solvant : mélange de Partridge.

Révélateur : potasse alcoolique à 5 %.

Durée : 16 heures.

Température : 20°.

SPOTS OBTENUS

Rf	Lumière visible	U. V.	KOH alcoolique 5 %	U. V. après KOH
0,67	—	bleu	orangé (faible)	violet
0,57	—	jaune	jaune	jaune
0,37	—	jaune	jaune	jaune

On retrouve donc dans ce précipité, à côté de la quinone 'B' (Rf 0.67) déjà signalée dans l'extrait éthéré, et présente ici en très faible quantité,

les deux dérivés flavoniques mis en évidence par cette même méthode dans la teinture et surtout l'infusé.

V. — *Sucre de l'extrait acétonique.*

Tache : 5 mm³.

Papier : Arches 302.

Solvant : mélange de Partridge.

Révélateur : benzidine, acide acétique, éthanol (0,5 ; 20 ; 80).

Durée : 16 heures.

Température : 20°.

Front du solvant : 24 cm.

Résultats : Nous obtenons avec la solution acétonique concentrée 2 spots de Rf 0,23 et 0,20 dont l'un est identifié au glucose (spot témoin de Rf 0,20).

VI. — *Substance blanchâtre de l'extrait alcoolique.*

Tache : 5 mm³.

Papier : Arches 302.

Solvant : n-butanol, éthanol et eau (4 ; 1 ; 5 v/v) (HACKMANN) (157).

Révélateur : 50 mg de bromocrésol pourpre en solution dans 100 ml d'éthanol à 95° contenant 100 mg d'acide borique et 7,5 ml d'une solution aqueuse de borax à 1 % (BRADFIELD) (45).

Durée : 9 heures.

Température : 20°.

Front du solvant : 23 cm.

Résultats : Les spots obtenus, de la substance blanche et d'un témoin de mannitol, sont jaunes sur fond bleu après révélation et présentent des Rf identiques (0,21).

En conclusion

Ces essais préliminaires, complétés par l'analyse chromatographique sur papier, ont surtout mis en évidence, dans les feuilles de Henné, d'une part des quinones (extraits chloroformique et éthéré), d'autre part des dérivés flavoniques (extrait éthéré et surtout extrait éthéro-acétique).

Ni alcaloïdes, ni saponosides n'ont pu être caractérisés dans le Henné, non plus que l'acide gallique mentionné par différents auteurs.

Du mannitol a été séparé à l'état cristallisé dans l'extrait alcoolique de Henné.

CHAPITRE II

Extraction des pigments du Henné

Lawsonie

ESSAIS PRÉLIMINAIRES

a) La présence de quinones ayant été décelée dans les extraits chloroformique et éthéré obtenus dans l'appareil de Soxhlet, c'est à partir de ceux-ci que nous avons d'abord cherché à extraire la lawsonie.

Les extraits secs renfermant une forte quantité de matières grasses et de chlorophylle il est malaisé d'en séparer les principes quinoniques, aussi les liqueurs chloroformiques d'extraction sont elles seulement concentrées à 200 ml. environ et épuisées dans une ampoule à décantation par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 % qui, d'après différents auteurs (318, 222), dissout la lawsonie.

La solution bicarbonatée, colorée en rouge orangé foncé, est acidifiée par l'acide sulfurique concentré et partagée en 3. Une partie, épuisée par le chloroforme, fournit après évaporation du solvant une substance résineuse. Il en est de même pour le résidu d'évaporation de l'éther. Par contre après évaporation du benzène on obtient des cristaux brun noir se colorant en rouge vif par la solution d'acétate de nickel.

A partir de l'extrait éthéré traité de façon identique nous n'avons obtenu par ce procédé que des produits brunâtres non cristallisés.

b) Craignant d'avoir altéré les principes quinoniques par extraction à chaud nous avons essayé la lixiviation. Après dégraissage par l'éther de pétrole, 30 grammes de poudre de Henné sont traités à froid successivement par le chloroforme et l'éther. Les solvants organiques après concentration sont épuisés par le bicarbonate de sodium. Les solutions alcalines, acidifiées par l'acide sulfurique concentré, sont épuisées par le benzène. Par concentration de ce solvant quelques cristaux se déposent, donnant une coloration rouge intense avec l'acétate de nickel.

c) Un essai analogue au précédent a été effectué mais en lixiviant

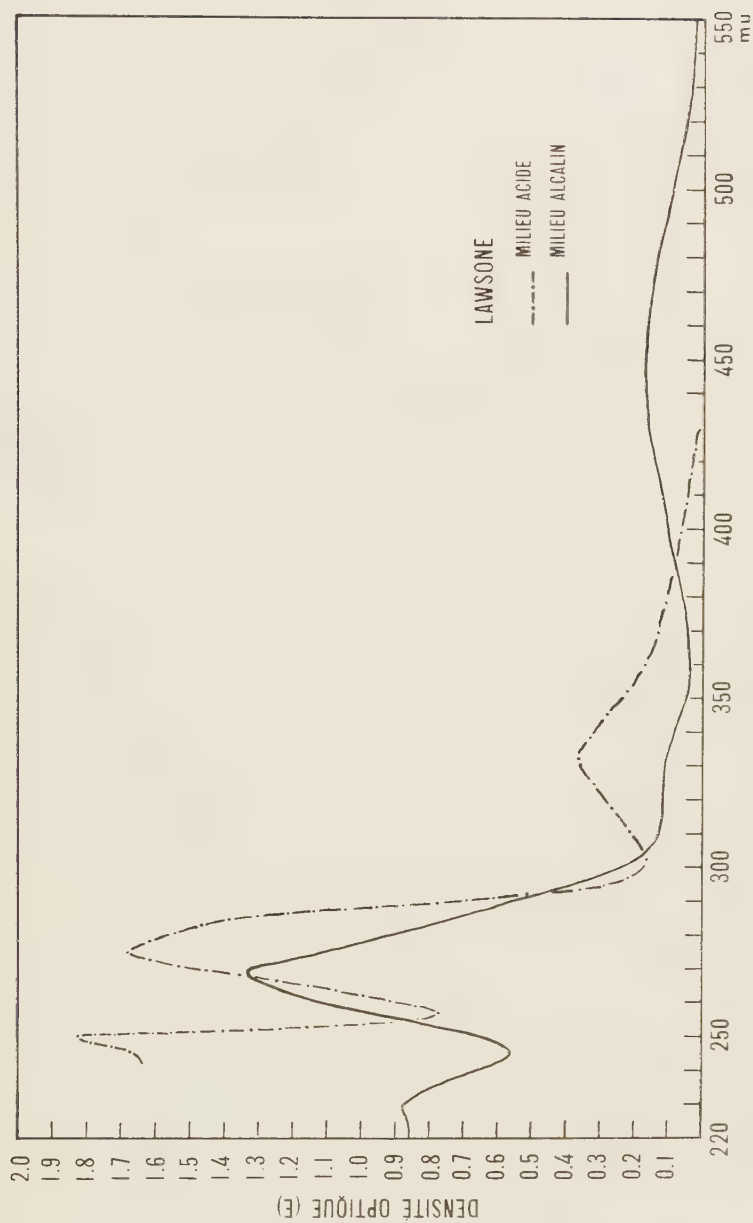


FIG. 1. — Spectre d'absorption dans l'ultraviolet de la lawsonie en solution au 1 : 100 000 dans KOH 0.1N dans le méthanol et au 1 : 50 000 dans le méthanol renfermant 5 % d'acide acétique.

directement la poudre par la solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %. Par acidification des liqueurs bicarbonatées au moyen de l'acide sulfurique concentré il se forme un léger précipité brunâtre à la surface du liquide. Après filtration une partie de la liqueur est épuisée par le benzène qui, concentré, donne un précipité cristallin brun acajou présentant la coloration rouge vif par l'acétate de nickel. L'autre partie de la liqueur est épuisée par l'éther qui, concentré, donne une substance amorphe brune.

d) Etudié par chromatographie sur papier selon la méthode décrite précédemment, le précipité cristallin donne un seul spot rouge orangé par la potasse alors que le précipité amorphe de l'éther donne un spot rouge analogue au précédent mais accompagné d'un spot jaune correspondant vraisemblablement à un dérivé flavonique.

En résumé, l'extraction à froid par la solution aqueuse de bicarbonate de sodium semble un bon procédé d'extraction de la lawsone. Après acidification le benzène semble préférable à l'éther pour l'obtention de la lawsone à l'état pur.

EXTRACTION DE LA LAWSONE

600 g de poudre fine de feuilles de Henné sont lixiviés par environ 15 litres de solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 % (les dernières liqueurs d'épuisement sont à peine colorées en rose). Les liqueurs d'extraction réunies, colorées en rouge sang, sont acidifiées par l'acide sulfurique concentré qui fait virer la coloration au jaune orangé en même temps qu'il se produit un léger précipité éliminé par filtration. (Il a été vérifié que ce dernier ne donnait pas de teinte sensible par la réaction à l'acétate de nickel).

Les liqueurs acidifiées sont épuisées à plusieurs reprises par le benzène jusqu'à ce que ce solvant ne se colore plus sensiblement en jaune. Les liqueurs benzéniques réunies (environ 10 litres) sont alors concentrées sous pression réduite à 300 ml environ ce qui amène l'apparition d'un précipité. Après séjour au réfrigérateur un précipité assez important s'est déposé dans le fond et sur les parois du récipient. Il est recueilli par centrifugation, lavé rapidement par du benzène froid et séché immédiatement sous vide phosphorique.

PROPRIÉTÉS DE LA LAWSONE

Sont obtenus ainsi, 6 g d'une poudre acajou, cristalline que l'examen au microscope montre constituée d'aiguilles prismatiques jaune orangé

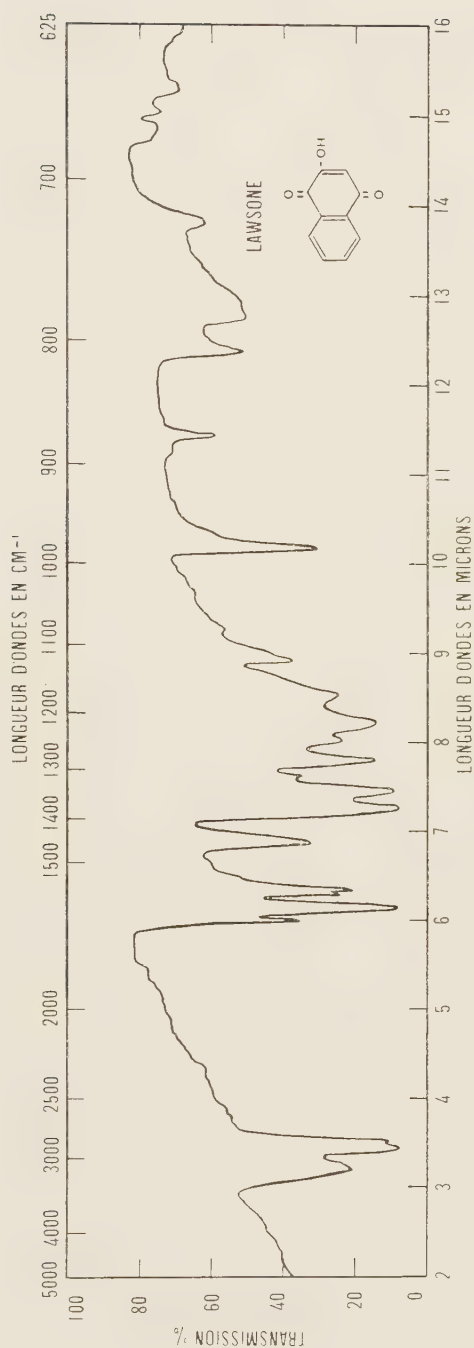


Fig. 2. — Spectre infrarouge de la lawsone dans le Nujol à 22°C.

isolées ou groupées, P. F. : 190°-192°. Cette substance étudiée en chromatographie sur papier suivant la méthode précédemment décrite ne donne qu'un seul spot de Rf : 0.91.

Son spectre ultra-violet a été déterminé en solution (1 : 100 000) dans KOH 0.1 N dans le méthanol et en solution (1 : 50 000) dans le méthanol renfermant 5 % d'acide acétique. En milieu alcalin, on observe un minimum à 240 m μ un maximum très prononcé à 270 m μ et un second beaucoup plus faible à 450 m μ . En milieu acide il y a 2 minimums à 257 m μ et 300 m μ et 3 maximums à 250, 275 et 335 m μ . (Fig. 1). Ces chiffres sont en accord avec ceux trouvés par SPRUIT (304) et WELLEN-DORF (335) pour la lawsone.

Le spectre infra-rouge (appareil de Baird) est effectué avec une suspension de lawsone dans le Nujol à une température de 22°C. Le Nujol donne des bandes d'absorption de 3,3 ; 6,7 et 7,3 μ . Les groupes OH, C = O et C — C présentent respectivement des bandes d'absorption à 2,7 μ , 5,8 μ et 10,1 μ (Fig. 2).

Nous avons donc affaire à une substance pratiquement pure. Elle a servi pour l'étude pharmacologique.

Essais d'extraction d'un second principe quinonique

La chromatographie sur papier ayant mis en évidence dans l'extrait éthéré (Soxhlet) une deuxième quinone de Rf plus faible que celui de la lawsone, nous avons essayé de la séparer.

300 g de poudre de Henné sont préalablement traités dans un appareil de Soxhlet par l'éther de pétrole puis le chloroforme, ce dernier éliminant en grande partie la lawsone. La poudre ainsi traitée et séchée est alors épuisée par l'éther. La solution éthérée est évaporée à sec. On obtient une substance brune, résineuse, qui est lavée à froid par l'éther de pétrole puis le chloroforme. Il a été vérifié par chromatographie sur papier que l'éther de pétrole de lavage ne renferme pas de quinones mais qu'il élimine de la chlorophylle et que le chloroforme contient un peu de lawsone. Après ce lavage il reste quelques grammes d'une poudre brune que l'analyse chromatographique montre constituée en partie par une quinone différente de la lawsone (spot orangé par la potasse alcoolique). Elle est accompagnée d'une substance se colorant en jaune pâle par le même révélateur, et ne donnant qu'une faible coloration par la réaction de la cyanidine. Cette poudre est épuisée par l'éther froid (environ 250 ml) jusqu'à ce que ce solvant ne se colore plus.

La solution éthérée brun rougeâtre est concentrée à 15 ml. Il est

ajouté une certaine quantité de chloroforme provoquant la formation d'un précipité, recueilli par centrifugation et séché sous vide phosphorique. La poudre brune obtenue (0,30 g) est amorphe elle noircit à l'air en se résinifiant, le point de fusion n'est pas net. Avec la potasse elle donne une coloration brun rouge.

En chromatographie sur papier cette substance ne donne qu'un seul spot, révélaible en orangé par la potasse (R_f : 0,66), et en violacé par le perchlorure de fer alcoolique à 1 %. Il ne nous a pas été possible de pousser plus loin l'étude de cette substance.

Dérivés flavoniques

Un précipité jaune brûnâtre donnant une coloration rouge orangé par la réaction de la cyanidine a été séparé précédemment (voir p. 55) à partir de l'extrait éthéro-acétique de Henné.

En chromatographie, la substance brute (F_1) fournit 2 spots de fluorescence jaune aux U. V., et de même teinte après révélation par la potasse alcoolique.

ESSAIS DE PURIFICATION

1) 3 g de substance brute (F_1) ont été placés sur un Gooch G_3 formant la nacelle d'un micro extracteur, et épuisés successivement par l'éther, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'éthyle + 5 % d'éthanol. L'éther n'enlève que des traces de substance ; les deux autres solvants, sont colorés en jaune d'or, et après concentration à 30 ml ils laissent déposer un précipité beige (F_2), qui recueilli et séché représente respectivement 1,68 g et 1,24 g. Ces produits brunissent fortement en se résinifiant au cours de la conservation.

Un essai d'hydrolyse a été effectué sur le produit provenant de la concentration de l'acétate d'éthyle + éthanol. 1 g de cette substance, a été dissous dans 100 ml d'eau, 25 ml ont été prélevés avant hydrolyse, mais la forte coloration de la liqueur ne permet pas la lecture d'un pouvoir rotatoire. D'autre part le pouvoir réducteur (en glucose) est de 0,049 g pour 0,20 g de substance, indiquant que celle-ci renferme une forte proportion de sucres réducteurs. L'hydrolyse a été effectuée sur les 75 ml restants, additionnés de 1,5 ml d'acide sulfurique concentré et portés 4 heures au B. M. bouillant. Un précipité brunâtre (F_4) de génine est recueilli (0,24 g) (cyanidine rouge cerise, fortement intense), d'autre part, en épuisant par l'éther la solution acide on obtient encore 0,07 g. de substance brun rouge.

Le dosage des sucres est effectué sur la liqueur aqueuse, après neutralisation et ajustement à 75 ml. Il est de 0,057 g en glucose pour 0,20 de substance primitive.

L'étude chromatographique de cette liqueur, par la méthode ascendante et en butanol acétique, après révélation par la benzidine met en évidence 2 spots de sucres, l'un de même Rf que le glucose, l'autre de Rf plus élevé.

2) D'autres essais de purification des dérivés flavoniques bruts ont été effectués en faisant passer leur solution aqueuse sur colonne de carbonate de calcium ou de magnésie. Les pigments sont fortement retenus sur la magnésie et n'en sont pas élués par lavage à l'eau. L'élution par l'acétate d'éthyle renfermant quelques gouttes d'acide acétique, donne une liqueur jaune, ne présentant qu'une réaction de la cyanidine faible. L'éluat par l'acétate d'éthyle saturé d'eau est plus riche en dérivés flavoniques (F_3) (cyanidine positive) mais par concentration, il y a résinification du produit.

— de même l'adsorption sur acticarbon suivie d'une élution par l'acétate d'éthyle ou l'acétone n'a permis d'obtenir que des produits se résinifiant.

3) Les meilleurs résultats ont été obtenus en lavant à l'éther une solution aqueuse des flavones brutes, puis en l'épuisant par l'acétate d'éthyle saturé d'eau. Par concentration de ce dernier solvant, on obtient un précipité beige qui est recueilli, séché, et donne un produit semi-cristallin (F_5) en paillettes brun clair (P. F. : 203°) (Cyanidine + rouge orangé).

CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER

Ont été étudiés comparativement le précipité brut de l'extrait éthéroacétique (F_1), la même substance provenant de l'épuisement par l'acétate d'éthyle dans le micro-extracteur (F_2), la substance (F_3) éluee de la colonne de magnésie par l'acétate d'éthyle saturé d'eau, le produit (F_4) d'hydrolyse recueilli sur Gooch, la substance cristalline (F_5) de P. F. : 203° obtenue par extraction, au moyen de l'acétate éthyle, d'une solution aqueuse du produit brut.

Résultats :

Papier : Arches 301.

Solvant : butanol acétique (Partridge).

Durée : 16 heures.

Température : $20^\circ \pm 1^\circ$

Front du solvant à 24 cm.

Avec F_1 et F_2 on obtient 2 spots, de Rf (0.40-0.42) et (0.61-0.63) révélés en jaune par les rayons U. V., la potasse et le chlorure d'aluminium et en vert par le chlorure ferrique. Un 3^e spot (Rf 0.74-0.76) fluorescent en bleu aux U. V. après potasse, n'est pas révélé par les autres réactifs. Peut-être s'agit-il d'un dérivé coumarinique.

Avec F_3 , le 2^e spot flavonique (Rf 0.61-0.63) n'apparaît plus que faiblement.

Le produit d'hydrolyse F_4 fournit 2 spots de Rf 0.44 et 0.89, le second correspond vraisemblablement à une génine.

La substance F_5 ne donne qu'un seul spot (Rf 0.40) et paraît donc assez pure.

S'il ne nous a pas été possible d'étudier plus avant dans cette thèse les dérivés flavoniques du Henné, nous comptons par la suite poursuivre nos recherches sur ces substances.

En conclusion

A la suite de différentes expériences, la lawsone a pu être isolée à l'état cristallisé. Sa pureté a été vérifiée par l'étude de ses constantes (P. F., Rf) et l'examen de ses spectres U. V. et I. R. Un 2^e principe quinonique a été émis en évidence dans l'extrait éthéré, de Rf plus faible que celui de la lawsone, mais qu'il n'a pas été possible de séparer à l'état de pureté.

Des dérivés flavoniques, qui n'avaient pas encore été signalés dans le Henné, ont été caractérisés et séparés à l'état brut. Leur purification a été tentée. Il s'agit de dérivés très oxydables, se résinifiant très facilement. D'après les résultats de la chromatographie sur papier, deux dérivés flavoniques seraient présents.

CHAPITRE III

Etude pharmacologique de la lawsone

Essais de toxicité

BACTÉRIES. — Essais d'activité antibiotique.

1) *Staphylococcus aureus*.

Deux méthodes ont été employées:

a) *Méthode par diffusion*. — Des milieux gélosés I et II ont été préparés selon les formules données dans la Pharmacopée française, 1949, page 548. Après stérilisation, la gélose de base (milieu I) est fondue et répartie à 60° dans des boîtes de Pétri stérilisées, à raison de 17 ml par boîte. D'autre part une suspension de *Staphylococcus aureus* (1 ml de culture dans 60 ml de gélose (milieu II) est versée à 47° sur la gélose de fond à raison de 5 ml par boîte.

La lawsone est dissoute dans l'alcool à 95° et introduite sur les cultures par des disques de papier filtre de 9 mm de diamètre (qualité 110, Gauthier) imbibés de cette solution.

4 boîtes ont été préparées renfermant chacune 4 disques : une boîte témoin dont les disques ont été trempés dans l'alcool à 95° et essorés sur un papier de même qualité et 3 boîtes dont les disques ont été trempés dans des solutions de lawsone de 1 : 15 000, 1 : 10 000, et 1 : 5 000.

Après 18 heures à l'étuve à 37° on ne constate aucune zone de lyse dans les différentes boîtes.

b) *Méthode par dilution*. — La croissance de la bactérie est évaluée par néphélométrie.

Un premier essai a été fait en ajoutant à 9 ml de bouillon (Pharmacopée française, 1949, page 859) ensemencé 1 ml de solution alcoolique de lawsone renfermant de 50 à 500 γ de cette substance.

Un témoin a été préparé en ajoutant 1 ml d'alcool à 95° à 9 ml de bouillon. La culture étant complètement inhibée dans le tube témoin comme dans ceux contenant la lawsone aucune conclusion ne peut être

tirée de cette expérience, l'alcool seul empêchant la culture de staphylocoque.

Aussi un deuxième essai a-t-il été effectué avec des concentrations identiques de la lawsone dissoute dans l'acétone à 50%. Dans ce cas le tube témoin et les tubes contenant la lawsone ne présentent aucune inhibition de la culture.

La lawsone ne semble donc pas avoir de pouvoir antibiotique vis-à-vis du *Staphylococcus aureus*, dans ces conditions.

2) *Bacillus subtilis*.

Par la méthode de diffusion et pour des dilutions de lawsone dans l'alcool à 95° de 1 : 15 000, 1 : 10 000, 1 : 5 000 et 1 : 2 000 il n'a été constaté aucune inhibition des cultures.

CHAMPIGNONS : *Candida albicans* (Moniliales).

Par la méthode de diffusion la lawsone en solution alcoolique à 50° (1 : 15 000 et 1 : 5 000) n'a aucune action inhibitrice.

Il en est de même pour la lawsone en solution acétonique à 50 % à la concentration de 1 : 2 000.

POISSONS.

Ce sont des *Carassius auratus* pesant de 2 à 3 g qui ont été employés.

La perte d'équilibre survient au bout de 8 à 10 secondes pour des poissons plongés dans une solution aqueuse de lawsone au 1 : 8 000, et au bout de 25 à 30 secondes dans une solution au 1 : 16 000.

On n'observe aucun trouble chez les poissons plongés dans une solution au 1 : 32 000 pendant 3 minutes.

Dans tous les cas les poissons remis dans l'eau pure se rétablissent parfaitement.

SOURIS BLANCHE.

1) Toxicité aiguë.

Ces essais ont été effectués sur des lots de 10 souris de poids moyen 20 g, la lawsone étant injectée par voie sous-cutanée.

Etant donné sa faible solubilité dans l'eau, la lawsone a dû être dissoute dans le propylène glycol tiède ; cette solution étant diluée à 50 %, au moment de l'injection, avec de l'eau à 40°.

Il a été vérifié que l'administration par voie sous-cutanée de 1 ml de propylène glycol à 50 % provoque la mort de 50 % des animaux au bout de 4 heures et de 70 % après 24 heures.

La lawsone injectée dans ces conditions à la dose de 10 mg par souris provoque la mort de tous les animaux en une heure.

Un second essai a été effectué, la lawsone étant injectée à la dose de 5 mg par souris en solution dans 0.5 ml de propylène glycol à 50 %. Dans ces conditions tous les témoins sont vivants après 48 heures et 90 % après 24 heures alors que chez les souris ayant reçu la lawsone on a 2 morts après 1 heure, 5 après 2 heures et 9 après 18 heures.

A la dose de 2,5 mg par souris dans 0,4 ml de propylène glycol à 50 % la lawsone provoque encore la mort de 60 % des animaux après 1 heure et de 70 % après 24 heures. Les animaux témoins sont tous vivants dans ces conditions. On observe chez les animaux injectés de la paralysie des membres inférieurs, de la diarrhée et des spasmes.

A la dose de 1,25 mg par souris dans 0,4 ml de propylène glycol à 50 % la mortalité n'est que 20 % après 48 heures.

La DL_{50} est donc voisine de 2 mg par souris dans ces conditions, mais il faudrait un plus grand nombre d'expériences pour la déterminer avec certitude.

2) Toxicité chronique :

Un gramme de lawsone a été mélangé au régime complet suivant :

Farine de blé	350 g
Levure (séchée à l'infra-rouge)	20 g
NaCl	6 g
Lactate de calcium	8 g
$CaCO_3$	12 g
Huile de foie de morue	4 ml

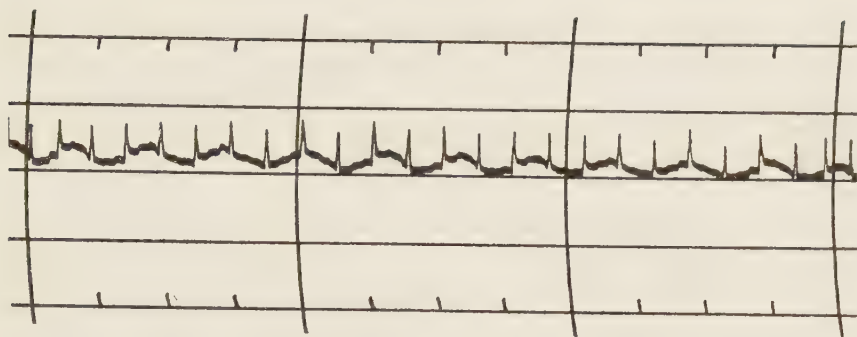
40 g de ce mélange ont été donnés par jour et par 10 souris (soit 10 mg de lawsone par souris). Le régime sans lawsone maintient les animaux en état satisfaisant et leur poids reste stationnaire.

Le poids initial moyen est de 24,2 g et il s'abaisse à 19,9 g après 6 jours d'administration de la lawsone. Au 7^e jour, 2 morts sont constatées et le poids moyen des animaux s'abaisse à 19,3 g au bout de 10 jours.

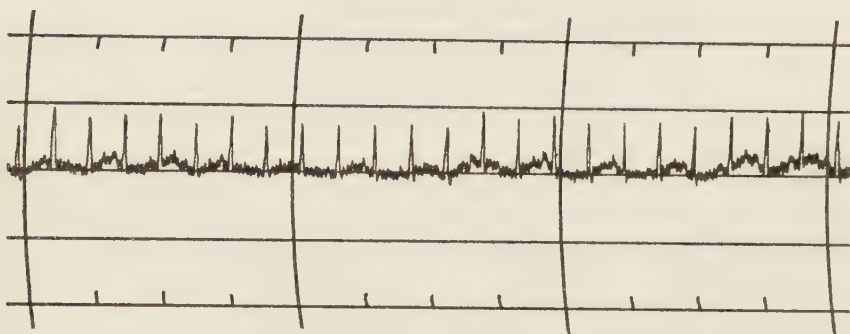
La lawsone a donc une certaine toxicité vis-à-vis la souris blanche.

Action sur l'électrocardiogramme

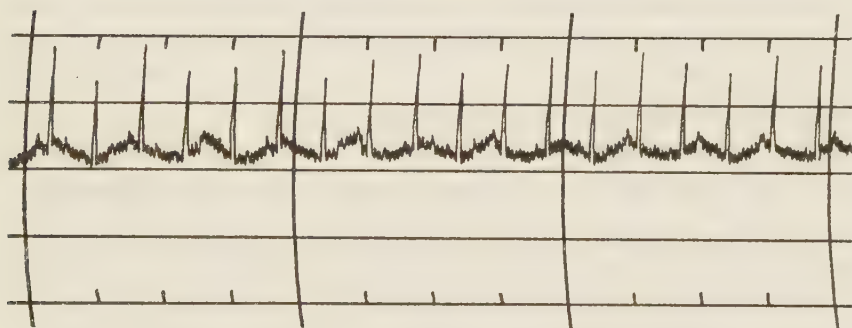
Nous avons utilisé l'appareil électronique GALILEO à une plume avec enregistrement direct sur papier millimétrique (vitesse 4 cm sec., amplitude 1 cm par millivolt) en dérivation V (région précordiale, patte postérieure gauche).



A



B



C

FIG. 3. — Electrocardiogramme de cobaye ayant reçu une injection de lawson en solution aqueuse (1 : 8 000) par voie intra-veineuse (jugulaire) à l'aide d'une pompe de Jouvelet.

A. — Tracé normal au début de l'expérience.

B. — Tracé après 28 minutes.

C. — Tracé après 45 minutes.

L'animal expérimenté est un cobaye mâle de 400 grammes, à jeun depuis 18 heures, anesthésié par injection intrapéritonéale d'uréthane à 50 % (0.2 ml/100 g). La solution aqueuse de lawsone (1 : 8000) a été injectée par voie intraveineuse (jugulaire) à la vitesse d'environ 1 ml/minute à l'aide d'une pompe de JOUVELET.

Résultats. — Au début de l'expérience dans les conditions d'étalonnage de l'appareil on constate 8 battements cardiaques par 4 cm de papier, l'amplitude étant de 6 mm (Fig. 3).

- après 10 minutes : 7.5 battements, amplitude 7 mm.
- après 28 minutes : 7 battements, amplitude 7 mm.
- après 31 minutes : 7.5 battements, amplitude 8 mm.
- après 35 minutes : grandes ondes lentes.
- après 40 minutes : la bradycardie s'accroît :
6 battements, amplitude 8 mm.
- après 45 minutes : 6 battements, amplitude 14 mm, quelques irrégularités.
- après 47 minutes : 6 battements, retour à la normale de l'amplitude.
- après 50 minutes : 6 battements, amplitude 8 mm.
- après 52 minutes : 5.5 battements, amplitude 12 mm.
- après 55 minutes : 8 battements, amplitude 8 mm.

CONCLUSION

On peut donc constater sous l'influence de la lawsone une bradycardie transitoire accompagnée d'une augmentation de l'amplitude. Il ne nous a pas été possible d'injecter une solution plus concentrée à cause de la faible solubilité de la lawsone dans l'eau.

Action de la lawsone sur la pression artérielle chez le rat hypertendu

Nous avons utilisé pour cette détermination l'oscillomètre enregistreur pour petits animaux de GIONO, CHEVILLARD et KRAUTHAMER. Ces auteurs ont mis au point au cours de recherches antérieures (137, 216, 64) un oscillomètre très sensible à amplification électronique qui permet l'enregistrement des pulsations chez les petits animaux.

Cette méthode non sanglante fait suite à celles proposées par BYROM et WILSON (59), GRIFFITH (150), KERSTEN et coll. (206) et FARREL et ANDERSON (106).

DESCRIPTION DE L'APPAREIL (fig. 4)

L'appareil comprend : 1) un manchon en matière plastique avec poche en latex très souple s'adaptant parfaitement, soit à la queue (rat, souris), soit à la patte (lapin, cobaye), soit au doigt de l'homme. 2) Une capsule

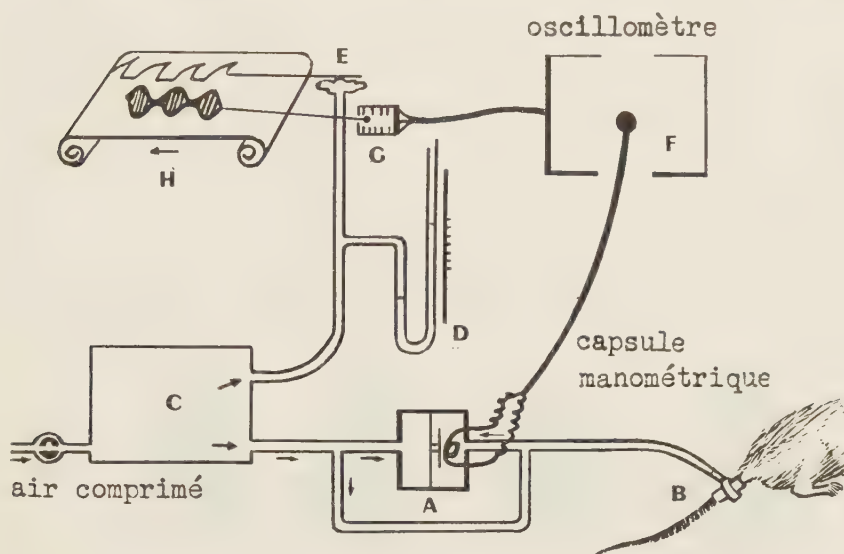


FIG. 4. — Schéma de l'oscillomètre enregistreur pour petits animaux de GIONO, CHEVILLARD et KRAUTHAMER.

A. — Capsule manométrique différentielle à amplification électronique. B. — Manchon appliqué à la queue de l'animal. C. — Vase de détente de l'air comprimé. D. — Manomètre à mercure de référence. E. — Capsule manométrique inscriptrice de la contre-pression. F. — Oscillomètre enregistreur. G. — Oscillographe magnétique à encre. H. — Table à déroulement continu.

différentielle dont la membrane agit sur un circuit électrique convertissant les variations de pression en variation de courant. 3) Un amplificateur électronique. 4) une table enregistreuse, munie d'un moteur synchrone. 5) Un oscillographe à plume pour l'inscription des pulsations. 6) Une capsule oscillographique inscrivant la courbe de la contre pression exercée sur l'organe à l'aide du manchon. 7) Un manomètre à colonne de mercure. 8) Un vase de détente de l'air comprimé.

MESURE

Pour la mesure, le manchon est glissé à la base de la queue puis maintenu en place avec une bande de sparadrap. Le manchon est cylindrique

et formé de deux feuillets de latex très souples, le feuillet extérieur est recouvert par une toile inextensible. Le diamètre intérieur du manchon dépend de la grosseur du rat et la longueur est de 15 mm.

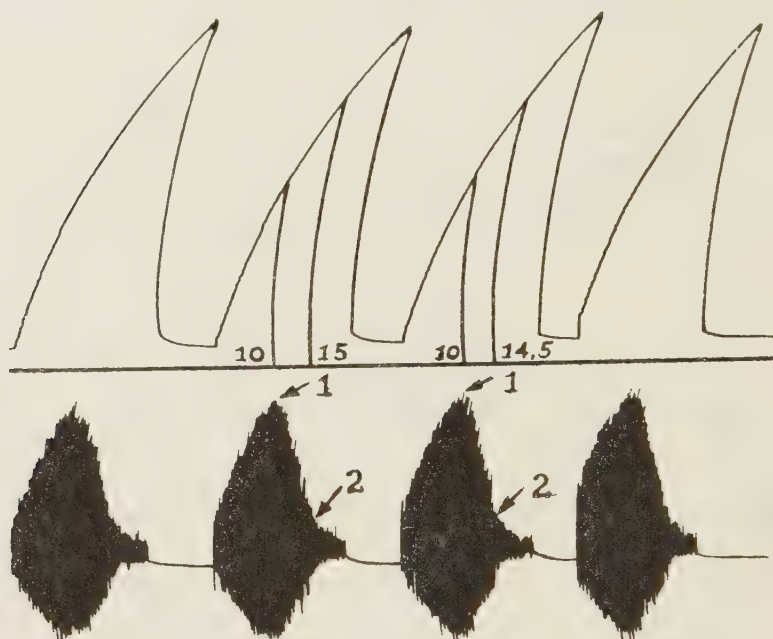


FIG. 5. — Courbes oscilométriques obtenues chez le Rat hypertendu 1 heure après l'injection sous-cutanée de lawsone (50 mg/kg) en solution huileuse.

Les flèches indiquent les points de lecture utilisés pour l'indice oscilométrique (1) et la pression systolique (2). La partie haute du graphique correspond à l'enregistrement de la contre-pression.

L'animal est mis sans contention dans une boîte assez vaste à 2 compartiments pouvant contenir plusieurs animaux, celle-ci est chauffée électriquement par 1 ou 2 lampes tubes, car, à la température du laboratoire, la queue du rat est en général en vaso-constriction, la pression est à ce niveau inférieure à la pression centrale et les oscillations sont très faibles. C'est pourquoi nous devons réchauffer l'animal pour obtenir une vasodilatation de la queue en évitant cependant des températures trop élevées. De bons résultats sont obtenus en plaçant les rats à la température de 30°. Après 15 minutes l'animal est en général assez calme pour que l'on puisse effectuer les mesures.

On relie alors le manchon par un tube de polyéthylène au circuit de l'appareil de mesure. La compression pneumatique de la queue est faite

à vitesse constante (environ 1 cm de mercure par seconde), en enregistrant simultanément la courbe oscillométrique et celle de la compression. Une lecture instantanée de la pression moyenne et de la pression systolique peut être faite au manomètre à mercure, une mesure plus précise étant effectuée ultérieurement sur le graphique au moyen d'une abaque.

Chaque mesure demande environ 15 à 20 secondes et l'animal peut rester branché à l'appareil plusieurs heures sans en souffrir.

La valeur de la pression artérielle est déterminée en prenant la moyenne de plusieurs lectures et seuls les enregistrements effectués sur l'animal calme sont utilisables.

INTERPRÉTATION DES MESURES (Fig. 5)

La flèche 1 correspond au maximum d'amplitude des oscillations (indice oscillométrique qui est utilisé comme critère de la pression moyenne). La flèche 2 correspond à la pression systolique.

ACTION DE LA LAWSONE

Une solution à 1 % dans l'huile d'arachide est tiédie et injectée par voie sous-cutanée à une dose correspondant à 5 cg/kg.

Les animaux utilisés ont été, suivant la méthode préconisée par GROLLMAN (155), des rats hypertendus par suite de la ligature d'un rein et de l'ablation de l'autre un mois après. Il est en effet plus facile d'apprécier sur ces animaux l'action hypotensive éventuelle d'une substance.

3 semaines après l'ablation les animaux sont utilisables pour la mesure de pression artérielle.

Résultats :

Rat 200 grammes.

	Pression moyenne	Pression systolique
Initiale	9 1/2	15
Après 30'	9 1/2	14 1/2
Après 60'	10	14 1/2
Après 18 heures	10	16

CONCLUSION

Une légère modification de la pression a été enregistrée mais elle n'est pas suffisante pour conclure, des variations de même ordre de grandeur pouvant être constatées chez des animaux non traités.

Action de la lawsone sur la résistance et la perméabilité des capillaires

Etant donné la parenté chimique des naphtoquinones et des dérivés flavoniques, il nous a paru intéressant de voir quelle était l'action de la lawsone sur les capillaires.

On sait en effet que de nombreuses flavones augmentent la résistance et diminuent la perméabilité des capillaires. C'est ce qu'on a appelé « propriétés vitaminiques P », étudiées en particulier ces dernières années par PARIS et VAIREL (264).

Résistance

Pour l'évaluation de la résistance capillaire, de nombreuses techniques ont été préconisées ; elles consistent à déterminer le temps d'apparition et le nombre de taches purpuriques ou pétéchiés, provenant de la rupture de la paroi capillaire et de la sortie des hématies, apparaissant sous l'influence d'une différence de pression. On pourra donc procéder par compression à l'aide d'un brassard (épreuve de GOTHLIN), soit par dépression au moyen d'une ventouse (HECHT, BORBELY, FRANCKE, etc...).

Deux facteurs intervenant : le temps et la pression, on maintiendra constant l'un des deux tandis que l'autre variera. PARIS et VAIREL (264) procèdent à dépression constante en déterminant le temps minimum d'apparition des premières pétéchiés au niveau de la région lombaire, de chaque côté de la colonne vertébrale.

Nous avons utilisé une technique analogue avec un appareil différent de celui de ces auteurs, ayant pu disposer d'un « pétéchiomètre » (Rexall Drug Co, Los Angeles). Cet appareil a l'aspect d'une seringue dont l'embout porte une ventouse de 2 cm de diamètre. Par simple poussée et relâchement du piston gradué on peut réaliser des dépressions de 10, 20 ou 30 mm. de mercure. Pratiquement nous avons opéré à pression constante de 30 mm de Hg.

L'animal adopté a été le cobaye, cet animal se carençant plus facilement en vitamine P que le lapin, sa préparation est moins laborieuse. Il est en effet préférable pour mettre en évidence l'activité d'une substance de choisir des animaux dont la fragilité capillaire est accrue par une carence alimentaire. Des animaux de poids moyen de 300 g. ont été soumis pendant 3 semaines à un régime pauvre en vitamine P : carottes, son et avoine.

TECHNIQUE.

L'animal est épilé sur le dos au moyen d'une solution de sulfure de sodium à 5 %, 48 heures avant l'expérience. Sitôt terminée l'action du sulfure, on lave et on sèche. L'opération est complétée avant chaque lecture au moyen d'un rasoir électrique.

L'animal est fixé sur le ventre 10 minutes avant l'expérience. Avec le pétéchiomètre on applique sur la peau une dépression constante de 30 mm de Hg et on mesure le temps d'apparition des premières pétéchies. On répète 4 fois cette opération en faisant varier la zone d'application de la ventouse. Le chiffre moyen obtenu représente la valeur de la résistance capillaire de l'animal carencé.

Le cobaye reçoit alors par voie sous-cutanée 10 mg/kg de lawsone en solution dans 1 ml de propylène glycol, diluée extemporanément par 1 ml d'eau distillée chaude suivant la technique employée par VAIREL (325). Le temps d'apparition des pétéchies est de nouveau déterminé 6, 24, 48 heures et 6 jours après l'injection.

RÉSULTATS.

Nous avons rencontré certaines difficultés avec les animaux présentant des zones de peau fortement pigmentées en noir où la lecture est difficile. Parmi les résultats, assez inconstants, nous donnons ci-dessous un exemple dans lequel la résistance a augmenté transitoirement sous l'action de la lawsone :

Temps initial	30 sec.
Après 6 heures	32 sec.
Après 24 heures	1'43 sec.
Après 48 heures	retour au temps initial.
Après 6 jours	retour au temps initial

Perméabilité

Pour cette détermination nous avons adopté la technique décrite en particulier par VAIREL (325) et voisine de celle de AMBROSE et DE EDS (5), basée sur la diffusion de bleu trypan.

Des lapins de 2 à 3 kg sont épilés sur le ventre au moyen du sulfure de sodium 48 heures avant l'expérience. La région épilée est divisée en 2 rangées de 5 à 6 carrés de 3 cm de côté. On injecte dans la veine marginale de l'oreille 1 ml par kg d'une solution de bleu trypan à

1 %, fraîchement préparée et filtrée avant l'injection ; 20 minutes après on applique pendant 30 secondes, sur un carré de peau, un coton de 2 cm de côté imbibé de 0,5 ml de chloroforme. On note le temps qui s'écoule entre la fin de l'attouchement au chloroforme et l'apparition de la coloration dans la zone irritée. L'expérience est répétée sur les autres carrés.

1) ACTIVITÉ DE LA LAWSONE PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

La lawsonne est injectée à la dose de 10 mg/kg en solution dans 2 ml de propylène glycol dilué extemporanément avec 2 ml d'eau distillée tiède (40°) (Ainsi que l'a vérifié VAIREL, le propylène glycol n'a pas d'action à cette dose sur la perméabilité des capillaires), 4 heures après l'injection on détermine de nouveau le temps de diffusion du bleu trypan.

RÉSULTATS.

	Temps moyen initial	Temps moyen 4 heures après l'injection de lawsonne
Lapin témoin	2 min. 10 sec.	2 min.
Lapin N° 1	4 min.	6 min. 15 sec.
Lapin N° 2	2 min. 50 sec.	5 min. 40 sec.
Lapin N° 3	3 min.	4 min.

2° ACTIVITÉ DE LA LAWSONE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

Si un lapin reçoit une injection intra-veineuse de bleu trypan, ce colorant apparaît sous la peau environ une dizaine d'heures après l'administration. La peau apparaît alors entièrement teinte en bleu d'une manière uniforme et il est impossible de se servir de l'animal. Cette coloration bleue peut mettre 15 jours et même un mois à disparaître.

Or, ainsi que VAIREL (325) l'a remarqué, l'action d'une substance d'action vitaminique P, administrée par voie sous-cutanée, met environ 48 heures pour se manifester d'une manière suffisamment intense pour être décelée par le test. Ainsi l'injection sous-cutanée de lawsonne (10 mg/kg en solution dans 4 ml de propylène glycol à 50 %) a-t-elle été pratiquée 48 heures avant l'injection intra-veineuse de bleu trypan, conditions indiquées plus haut. 20 minutes après l'injection du colorant on détermine le temps d'apparition de la coloration bleue après attouchement au chloroforme. Le temps moyen donnant la perméabilité

capillaire est comparé au temps moyen obtenu à l'état normal chez les animaux du même lot (2 à 4 minutes).

RÉSULTATS :

Lapin N° 1 : 5 min. 40 sec.

Lapin N° 2 : 4 min. 20 sec.

Lapin N° 3 : 4 min. 50 sec.

CONCLUSION.

La lawsonne semble donc diminuer la perméabilité des capillaires tant par voie sous-cutanée qu'intra-veineuse et posséder ainsi des propriétés analogues à celles des substances vitaminiques P.

Action sur la coagulation

Nous avons prélevé, chez le lapin, par ponction cardiaque, un ml de sang qui est versé dans un tube à hémolyse. On note le temps au bout duquel la coagulation est suffisante pour permettre le renversement du tube sans qu'il y ait écoulement de sang.

Le temps de coagulation initial obtenu, nous injectons par voie intra-veineuse 10 mg/kg de lawsonne en solution dans 4 ml de propylène glycol à 50%. Deux lapins servent de témoins et reçoivent par voie intra-veineuse la même quantité de propylène glycol.

Le temps de coagulation est noté une heure et deux heures après l'injection.

RÉSULTATS :

	Temps de coagulation		
	Initial	1 heure après l'injection	2 heures après l'injection
Lapin N° 1	7'10"	5'45"	3'29"
» N° 2	6'07"	5'05"	3'12"
» N° 3	7'	6'15"	4'10"
Témoin N° 4	8'07"	8'30"	9'05"
» N° 5	6'50"	9'30"	10'15"

CONCLUSION.

Chez les lapins témoins on note une augmentation du temps de coagulation, attribuable sans doute au propylène glycol.

Par contre chez les lapins ayant reçu la lawsonne on observe une diminution de ce même temps de coagulation, variant entre 3 et 4 minutes au bout de 2 heures.

La lawsone possède donc des propriétés coagulantes comme plusieurs naphtoquinones apparentées à la vitamine K.

Action sur l'intestin isolé de lapin

Nous avons utilisé la technique classique dite de MAGNUS. Une portion de duodenum est prélevée sur un lapin fraîchement tué par saignée. Un morceau de 1 cm de long environ est porté dans un tube laboratoire rempli de solution de Tyrode (25 ml) à 40° et aéré de façon permanente. Les contractions transmises par un myographe de Jeanne LÉVY, sont enregistrées sur un cylindre noirci, suivant le procédé habituel.

Après avoir attendu que les mouvements pendulaires aient pris un rythme régulier, nous avons ajouté une certaine quantité de lawsone. Les modifications apportées par cette substance ont été enregistrées. Il a été procédé à plusieurs lavages entre chaque essai. Une nouvelle expérience n'a été tentée qu'après retour à l'amplitude et à la fréquence initiales des mouvements pendulaires.

Etant donnée la faible solubilité de la lawsone dans l'eau, nous avons du opérer, d'une part avec une solution de ce corps à 0,5 % dans le bicarbonate de sodium à 1 %, d'autre part avec une solution à 1 % de lawsone dans l'alcool à 30° contenant 1 % de bicarbonate de sodium.

Des essais témoins ont été réalisés avec ces solvants de la lawsone afin de vérifier qu'ils ne produisaient pas, par eux-mêmes, des modifications des contractions intestinales.

RÉSULTATS.

Pour une concentration de 1 : 5000 dans la cuve laboratoire on observe une diminution du tonus et de l'amplitude des contractions intestinales.

Action sur l'utérus isolé de cobaye

Les cornes utérines de cobaye vierge ont été prélevées et un fragment de 1 cm plongeant dans une solution de Tyrode oxygéné à 40° est fixé au myographe à l'aide de 2 serres fines. Les contractions ont été enregistrées sur un cylindre noirci suivant le procédé habituel.

L'addition de 2 ml d'une solution aqueuse de lawsone à 1 : 8000, correspondant dans une cuve à une dilution de 1 : 100 000, provoque une contraction intense de la corne utérine.

La lawsone semble donc posséder des propriétés ocytociques, ce qui est en accord avec l'action emménagogue et même abortive attribuée au Henné.

ÉTUDE DE L'EMBELIA BARBEYANA Mez

TRAVAUX ANTÉRIEURS

CHAPITRE I

Description botanique

L'*Embelia Barbeyana* Mez = (*E. villosa* Bak.) est une Myrsinacée de Madagascar, dont l'habitat se situe surtout dans les forêts de l'ouest à une altitude d'environ 1.500 mètres.

C'est un arbrisseau à rameaux couverts de poils.

Les feuilles alternes, ovales elliptiques, pétiolées, ont 7 à 8 cm de long sur 3 à 4 cm de large. Les nervures sont couvertes de poils brun rouge. Les fleurs, très petites, blanchâtres, sont groupées en panicules. Le fruit est une drupe globuleuse, noirâtre, de quelques millimètres de diamètre.

Cette plante a été étudiée au point de vue anatomique au laboratoire de Matière Médicale par RABENORO (272) qui a pu caractériser des principes quinoniques dans la graine, dans les poches sécrétrices des feuilles et des tiges, dans le parenchyme cortical et les rayons médullaires des racines.

CHAPITRE II

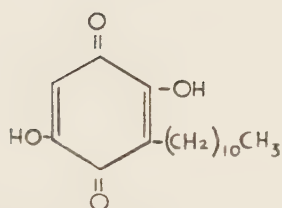
COMPOSITION CHIMIQUE

Le même auteur a étudié les différents organes de cette plante à l'exception des fruits. Des tanins catéchiques ont été caractérisés partout : 3,60 % dans la tige et 5,40 % dans les racines. Des saponines sont présentes dans les tiges et les racines. RABENORO n'a pu mettre en évidence d'alcaloïde, alors que des traces d'un alcaloïde la « christembine » ont été trouvées dans *E. Ribes* et *E. robusta* (98). Enfin des dérivés quinoniques, dont il n'existe que des traces dans les tiges, sont contenus en quantité notable dans les racines. RABENORO a pu séparer des racines, par extraction au moyen de l'éther de pétrole 3,20 % de cristaux jaune orangé P. F. : 143-144° qui ont été identifiés à l'embéline. Cette substance avait déjà été retirée de diverses Myrsinacées : fruits d'*Embelia Ribes* Burm. (298), *E. laeta* Mez (316), *E. robusta* Roxb., *Myrsine semiserrata* Wall., *M. capitellata* Mez (218), *M. africana* L. (217, 245)., *Rapanea kilimandscharica* Gilg. et *R. neurophylla* Mez (245).

Embéline

CONSTITUTION.

L'embéline a été isolée la première fois en 1888 à partir des fruits d'*Embelia Ribes* Burm., par SCOTT (298) qui la prenait pour un glucoside. WARDEN (328) l'appela « acide embélique » et lui attribua une formule en $C_9H_{14}O_2$. HEFFTER et FEUERSTEIN (161) reconnaissent sa structure quinonique et la présence de fonctions phénoliques et lui donnent une formule en $C_{18}H_{28}O_4$. HASAN et STEDMAN (160) en 1931 synthétisent un corps (2,5-dihydroxy-3-lauryl-1,4-benzoquinone) qu'ils pensent identique à l'embéline qui est en réalité (21) la 2,5-dihydroxy-3-undécyl-1,4-benzoquinone ($C_{17}H_{26}O_4$) dont ASANO et YAMAGUTI (20) font la synthèse en 1940. La formule développée est donc :



La rapanone (voir page 26) est un homologue supérieur en $C_{19}H_{30}O_4$ dont les propriétés sont très voisines de celles de l'embéline. Il est difficile de différencier ces deux substances (pas d'abaissement de point de fusion du mélange). Il est préférable selon FIESER et CHAMBERLIN (116) d'avoir recours aux dérivés tétraacétylés des hydroquinones correspondantes.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.

L'embéline, cristallisée dans l'alcool à 95°, se présente en paillettes jaune orangé P. F. : 143-144° et ne possède pas de pouvoir rotatoire. Elle est insoluble dans l'eau et dans la ligroïne, difficilement soluble dans la plupart des solvants organiques, mais plus soluble à chaud. Elle est soluble dans les alcalis en donnant une coloration violette et dans l'ammoniaque diluée en donnant une solution rouge clair.

Elle présente les réactions colorées et de précipitation suivantes en solution alcoolique :

- coloration bleue par l'acétate de nickel,
- précipité rouge par le chlorure ferrique,
- précipité vert sombre par l'acétate de plomb,

On a obtenu un dérivé tétraacétylé de l'hydroquinone correspondante. P. F. : 123-124° et un dérivé dibenzoylé P. F. : 97°.

CHAPITRE III

Etude pharmacologique

Emplois en médecine populaire et propriétés physiologiques d'*Embelia Barbeyana* Mez

La plante est connue à Madagascar sous le nom de « tanterakala » et entre dans divers remèdes indigènes principalement comme antihémorragique et sudorifique en bain de vapeurs.

Les feuilles, en décoction, servent contre les coliques et les névralgies. Elles sont aussi mâchées pour se noircir les dents.

La racine est utilisée en infusion comme vermifuge et le suc comme topique.

RABENORO (272) a étudié cette drogue dont les divers organes, en infusé à 1 %, présentent une certaine toxicité pour le poisson (*Gasterosteus aculeatus*).

A une dose correspondant à 10 g de drogue par kilogramme par voie sous-cutanée, la teinture de la racine amène 100 % de mortalité chez la souris blanche après 5 heures. La toxicité est en partie attribuable aux saponosides.

Le même auteur a constaté un abaissement du temps de coagulation chez le lapin par injection de 0.5 ml d'infusé de racines à 5 % dans la veine marginale de l'oreille.

Il a étudié le pouvoir purgatif chez la daphnie (*Daphnia pulex*) de l'infusé de racines à 5 %. Le contenu intestinal s'évacue à partir de la dixième minute.

La même auteur obtient une légère hypotension chez le chien chloralosé avec une teinture de racines à 1 %, il étudie l'action contracturante d'un infusé de racines à 10 % sur l'utérus et l'intestin isolés de cobaye.

Propriétés physiologiques de l'embéline

Toxicité

BACTÉRIES.

PARANJPE et GOKHALE (260) rapportent en 1932 qu'une suspension au 1 : 100 d'embéline n'est pas stérile et que le bacille coli se développe parfaitement dans des milieux renfermant cette substance.

A signaler cependant qu'en 1949 INGLE et coll. (193) ont montré que l'embéline renforce l'action antimicrobienne de divers sulfamides vis-à-vis de *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

CHAMPIGNONS.

OSTER et GOLDEN (257) en 1948 ont essayé l'action de diverses quinones sur des cultures de *Trichophyton mentagrophytes*. L'embéline n'a pas été essayée, mais son homologue supérieur, la rapanone, n'a aucune action en solution alcoolique à 1 : 1000.

PROTOZOAIRES.

PARANJPE et GOKHALE (260) ont étudié l'action de l'embéline sur les paramécies. Au 1 : 20 000 il y a arrêt des mouvements et au 1 : 10 000 il y a mouvements désordonnés.

VERS.

Déjà en 1887, WARDEN (328) recommande l'emploi de l'embélate d'ammonium comme taenicide.

En 1907, WIESNER (337) préconise aussi les pilules vermifuges d'embélate d'ammoniaque, chaque pilule contenant 0.05 g de cette substance.

Ce même sel est mentionné dans le catalogue Merck (1914) (Dose maximum 0,40 g).

En 1932, PARANJPE et GOKHALE (260) ont étudié l'action de l'embéline sur les parasites intestinaux du chien. Administrée à cet animal à la dose de 0,3 à 0,5 g cette substance ne détruit pas les vers ronds, mais provoque l'expulsion de segments de tænia. Il en est de même chez l'homme pour des doses de 0,60 à 0,80 g.

Sur le ver de terre, *in vitro*, la mort de l'animal n'est obtenue que pour des concentrations supérieures à 1 : 10 000.

Ces auteurs ont traité, selon la méthode graphique de REBELLO et RICA (273), des segments de tænia du chien (*Dypilidium caninum*), obtenus par lavement rectal du tube digestif avec une solution à 0,9%

de chlorure de sodium, à la température du corps (37°). L'embéline ajoutée à ces segments *in vitro*, à la concentration 1 : 100 000, arrête immédiatement les mouvements spontanés de ces organismes.

En 1934, TISCHMACHER (316) reprend l'étude de la toxicité de l'embéline sur les vers de terre *in vitro* par la méthode d'immersion de SOLLMAN (301). L'embéline est solubilisée par la quantité théorique de soude nécessaire pour saturer ses fonctions phénoliques. A la concentration 1 : 50 000 la mort survient en 24 heures ; en 2 h 30 pour une concentration 1 : 10 000 et en 30 minutes pour une concentration 1 : 5 000.

GRENOUILLE.

PARANJPE et GOKHALE (260) déterminent la dose léthale pour *Rana tigrina* de poids moyen de 100 g. Elle est de 50 mg injectée dans le sac lymphatique dorsal, la mort survenant 20 heures après.

Chez *Rana temporaria*, TISCHMACHER, considère 5 mg comme la dose minimum mortelle par 100 g de grenouille. Après une courte période d'agitation l'animal devient atone et sa respiration se ralentit, puis s'arrête.

MAMMIFÈRES.

D'après PARANJPE et GOKHALE (260) des doses de 100 à 500 mg d'embéline données en émulsion « *per os* » à des rats pesant 150 à 300 g n'ont pas permis d'observer d'effets toxiques même après 5 jours.

Par injection intrapéritonéale de 0,25 g de ce produit, les auteurs ont cependant obtenu la mort de l'animal en l'espace de 3 heures. A l'autopsie l'animal présente une forte irritation péritonéale.

Chez le chien les auteurs n'ont pu constater d'effets toxiques par ingestion de 0,66 g de produit pour un animal pesant 7 à 10 kg. Il en est de même chez l'homme pour des doses de 0,66 à 0,80 g.

Action sur le système cardio-vasculaire

PARANJPE et GOKHALE (260) ont perfusé le cœur de grenouille selon la méthode de CLARK avec une solution d'embéline au 1 : 100 000. L'amplitude des contractions croît d'abord mais après 15 à 20 minutes elle diminue progressivement et le cœur s'arrête en systole.

Les mêmes auteurs observent une constriction des vaisseaux de la grenouille perfusés par de l'embéline au 1 : 100 000.

Ils injectent par voie intra-veineuse 50 mg d'embéline en solution diluée à un chien de taille moyenne. A cette concentration il n'y a pas d'élévation de la pression carotidienne mais à plus forte concentration

(150 mg en suspension) il y a une chute transitoire de pression suivie d'une hypertension passagère, ainsi qu'un ralentissement de la respiration. Pour des doses plus fortes la respiration s'arrête alors que le cœur bat encore.

TISCHMACHER (316), travaillant sur le cœur isolé de grenouille dans une solution de Ringer, observe sous l'action d'une solution alcaline d'embéline une accélération suivie de ralentissement. L'ampleur des battements diminue constamment et l'arrêt du cœur a lieu en diastole.

Sur le cœur de la tortue l'action est plus rapide et l'arrêt a lieu au bout de 2 minutes en systole.

Action sur les systèmes musculaire et nerveux

PARANJPE et GOKHALE (260) ont étudié l'action de l'embéline sur le muscle d'un ver de terre (*Pheretinia postuma*) par la méthode de TRENDELENBURG (321). Pour une concentration de 1 : 25 000 les contractions s'accroissent. Pour 1 : 500 il y a relaxation et paralysie. Les segments de ténias sont paralysés dès le début.

Le muscle de sangsue, selon la technique de FÜHNER, ne commence à se contracter qu'avec des suspensions de 1 : 500 à 1 : 1 000. Il est spasmé pour des suspensions de 1 : 200 à 1 : 500. Cette action est réversible.

La préparation de gastrocnémien de grenouille étant placée dans une solution à 1 : 100 000 d'embéline, l'amplitude des contractions diminue pour un stimulus égal et cette amplitude diminue avec l'augmentation de concentration de l'embéline avec un stimulus identique.

Les auteurs ont également étudié l'action sur les muscles lisses : vessie de grenouille, intestin de grenouille, de rat, de lapin. Pour des faibles doses (1 : 100 000) il y a une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des contractions et pour des doses élevées (1 : 1 000 il y a relaxation et diminution de l'amplitude.

Les auteurs ont aussi étudié l'action de l'embéline sur le péristaltisme intestinal ; sur des segments d'intestin de lapin *in vitro* et sur le chien et le rat *in vivo*. Ils concluent que l'embéline n'a que peu de propriétés laxatives et que son emploi doit être suivi de l'administration d'un purgatif.

TISCHMACHER mesure la chronaxie du nerf sciatique et du gastrocnémien isolé de grenouille (*Rana esculenta*) plongés dans une solution de Ringer renfermant 0,05 g d'embéline pour 50 ml et amenée au pH 7,8. Sous l'influence de ce produit l'isochronisme entre le nerf et le muscle est rompu. La chronaxie du nerf diminue fortement alors que celle du

muscle varie peu. Cependant le muscle devient inexcitable en même temps que le nerf. L'auteur conclue que l'embéline est un poison musculaire aussi bien qu'un poison nerveux.

Absorption et élimination

Divers auteurs ont noté la coloration de l'urine en rouge chez des patients traités par l'embélate d'ammonium.

D'après PARANJPE et GOKHALE on trouve dans l'urine transitoirement un produit qui n'est pas l'embéline mais qui serait sa combinaison avec l'acide glycuronique. Le rein ne semble pas altéré.

TRAVAUX PERSONNELS

CHAPITRE I

Etude chimique

Extraction de l'embéline

Nous avons disposé d'un lot de racines d'*Embelia Barbeyana* Mez, récolté à Madagascar par Monsieur C. RABENORO, Docteur en Pharmacie.

Suivant le procédé indiqué par cet auteur, 300 grammes de racine ont été broyés et épuisés pendant 6 heures par l'éther de pétrole dans un appareil de Soxhlet. Après refroidissement il se dépose un précipité jaune orangé dans le fond du ballon de l'appareil. Il est recueilli puis lavé par l'éther de pétrole froid et séché sous vide phosphorique. Le rendement est de 1,6 %. Par concentrations successives de l'éther de pétrole, on recueille de nouveaux précipités qui sont séchés séparément (rendement total, 2,4 %). Il s'agit de paillettes jaune orangé, micacées, onctueuses, fondant à 142.5-143°. Après recristallisation dans l'alcool à 95° on obtient un produit cristallisé rouge orangé, dont le point de fusion est de 143°.

Propriétés physiques

CHROMATOGRAPHIE.

Avec le butanol acétique (mélange de Partridge) étant donné la très faible solubilité de l'embéline, on n'obtient qu'une traînée depuis le point de départ, dont le Rf ne peut être déterminé.

Un spot plus défini est obtenu avec le mélange alcool isoamylique (Fusel oil), pyridine et eau (3 ; 2 ; 1,5) de Rf 0.73-0.75 se colorant en mauve sous les U. V. et plus faiblement par la potasse alcoolique.

SPECTRE ULTRA-VIOLET .

L'embéline en solution 1 : 50 000 dans l'éthanol présente un maximum à 300 m μ et un minimum à 255 m μ (Fig. 6) (Spectrophomètre UNICAM S. P. 500).

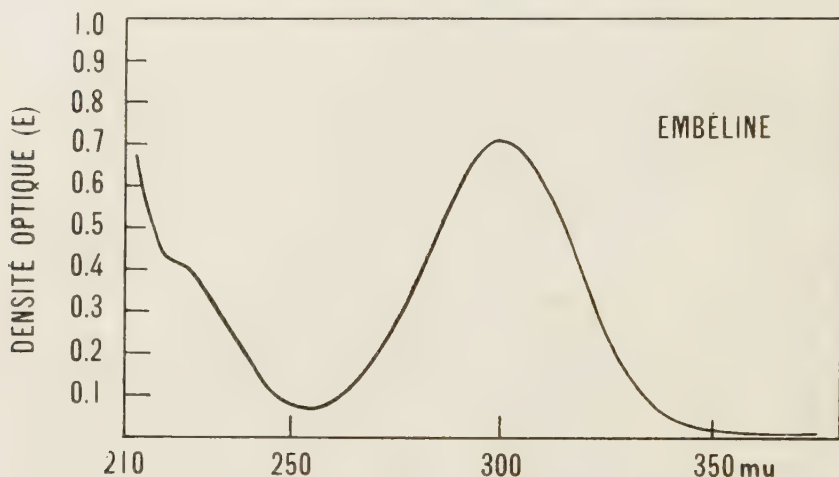


FIG. 6. — Spectre d'absorption dans l'ultraviolet de l'embéline en solution au 1 : 50 000 dans l'éthanol 95°.

SPECTRE INFRA-ROUGE (Fig. 7).

L'embéline en suspension dans le Nujol, à 22°, a été examinée avec l'appareil de Baird. Elle présente une bande d'absorption à 2,7 μ due aux groupements hydroxyles et une autre à 5,8 μ occasionnée par le groupement carbonyle. Le Nujol est responsable des bandes d'absorption à 3,3 ; 6,6 et 7,3 μ . Une autre bande est aussi présente vers 12,9 μ .

ESSAIS DE SOLUBILITÉ.

Ils ont été effectués dans le but de chercher un solvant convenable pour l'étude de l'action pharmacologique de l'embéline. La substance est insoluble dans l'eau, très faiblement soluble dans les solutions bicarbonatées : environ 1 : 2 000 dans la solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 2 % et 1 : 500 dans l'alcool 30° contenant 1 % de bicarbonate de sodium. L'embéline est très peu soluble dans l'alcool à 30° (1 : 25 000). Le propylène glycol la dissout à chaud dans la proportion de 0,5 %, mais le produit est précipité par refroidissement ou par addition de partie égale d'eau.

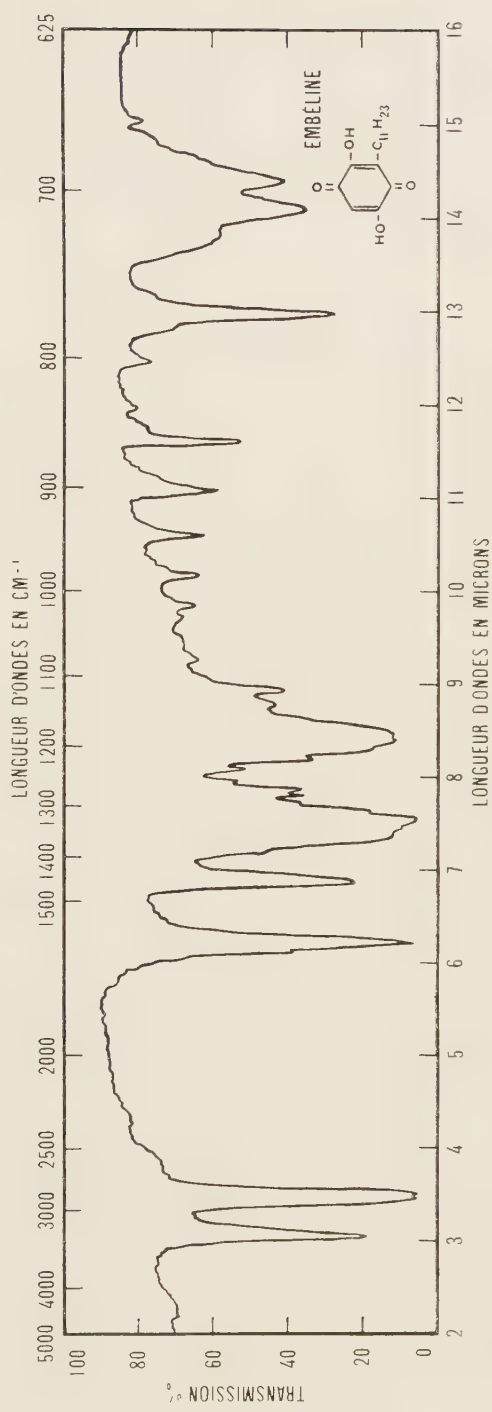


FIG. 7. — Spectre infrarouge de l'embéline dans le Nujol à 22° C.

Les huiles se sont montrées avec les solutions bicarbonatées, les meilleurs solvants. Nous avons pu utiliser l'huile d'olive ou mieux l'huile d'arachide neutralisée par le carbonate de sodium. Dans ces conditions on peut obtenir des solutions d'embéline à la concentration de 0,5 à 1 %.

Nous n'avons pas obtenu de résultats satisfaisants avec des émulsionnants tels que le Tween.

CHAPITRE II

Etude pharmacologique de l'embéline

Essais de toxicité

BACTÉRIES.

Essais d'activité antibiotique.

1) *Staphylococcus aureus*.

Les deux méthodes décrites pour la lawsone (p. 68) ont été employées.

a) *Méthode par diffusion*. — Pour des solutions d'embéline au 1 : 15 000 ; 1 : 10 000 et 1 : 5 000 dans l'alcool à 95° on ne constate aucune zone de lyse.

b) *Méthode par dilution* : — L'embéline à cause de sa très faible solubilité, précipite au moment de l'addition du bouillon et forme une suspension colloïdale empêchant de faire les lectures au néphélomètre.

2) *Bacillus subtilis*.

Par la méthode de diffusion et à des concentrations de 1 : 15 000 ; 1 : 10 000 ; 1 : 5 000 et 1 : 2 000 dans l'alcool à 95° l'embéline ne présente aucun pouvoir inhibiteur contre ce microbe.

CHAMPIGNONS.

Candida albicans (Moniliales).

Par la méthode de diffusion, l'embéline en solution dans l'acétone à 75 % (1 : 2 000), dans l'acétone et le propylène glycol à parties égales (1 : 4 000) et l'alcool à 50° (1 : 15 000 et 1 : 5 000) n'a aucun pouvoir inhibiteur.

POISSONS.

Ce sont des *Carassius auratus* pesant de 2 à 3 g qui ont été employés. L'embéline n'étant pas soluble dans l'eau, nous l'avons expérimentée en premier lieu en suspension aqueuse au 1 : 8 000 ; nous notons une perte d'équilibre au bout de 10 à 15 secondes. Au 1 : 16 000 la perte d'équilibre survient entre 45 et 75 secondes.

Cette suspension étant peu homogène nous avons songé à employer

un émulsionnant tel que le Tween 80 (polyoxyéthylène-sorbitan-mono-oléate).

Partant d'une émulsion relativement stable renfermant 1 % de Tween 80 et 1 % d'embéline dans 10 ml d'eau, nous diluons au 1 : 8 000 ; la perte d'équilibre s'observe entre 6 et 10 secondes et entre 15 et 20 secondes pour une émulsion au 1 : 16 000.

Nous avons ensuite recherché la toxicité propre d'une dilution de Tween 80 pour le *Carassius auratus*. La perte d'équilibre a été observée au bout de 20 à 25 secondes au 1 : 8 000 et au bout de 1 minute 30 à 1 minute 45 au 1 : 16 000.

Le Tween 80 possède donc une certaine toxicité et sa présence semble augmenter sensiblement celle de l'embéline, ce qui nous a pas permis d'étendre son emploi à d'autres expériences.

SOURIS BLANCHE.

1) Toxicité aiguë.

10 mg d'embéline dans 1 ml d'huile d'arachide à 40° sont injectés par voie sous-cutanée et par souris (Lot de 10 souris).

Après 48 heures on ne constate aucune mort.

2) Toxicité chronique.

Un gramme d'embéline est mélangé au régime complet (Voir lawson p. 70). Le poids initial moyen (10 souris) de 18,2 g, s'abaisse à 17,9 g au bout de 2 jours d'administration. Une mort est constatée au 3^e jour et le poids moyen s'abaisse à 14,4 g au bout de 10 jours.

Action de l'embéline sur la pression artérielle chez le rat hypertendu

La méthode employée est la même que celle décrite pour la lawson (p. 72).

1 ml d'huile d'arachide contenant 6,6 mg d'embéline est tiédi et injecté par voie sous-cutanée à des rats hypertendus de 150 grammes. Des mesures sont effectuées 1 heure et 24 heures après l'injection. Les variations de pression enregistrées ne sont pas suffisamment grandes pour conclure à une modification de la pression artérielle.

Conclusion

La substance semble donc peu active. De plus l'expérimentation est rendue difficile du fait de la faible solubilité de l'embéline dans l'eau et dans les solvants utilisables en physiologie.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La première partie de ce travail a trait à des généralités sur les benzoquinones et les naphtoquinones. Leur constitution et leurs principales propriétés physiques et chimiques ont été indiquées.

Un chapitre est consacré à l'inventaire détaillé des benzoquinones et des naphtoquinones d'origine végétale, actuellement isolées à l'état pur. Quinze benzoquinones et vingt huit naphtoquinones ont été passées en revue, classées par ordre alphabétique avec mention de leur formule brute, de leur formule développée (à l'exception de onze substances dont la structure détaillée est encore incertaine), de leurs constantes, de leurs solubilités, de leurs principaux dérivés. Les végétaux dont elles ont été retirées sont également signalés. A la fin de ce chapitre, deux listes ont été dressées, dans lesquelles les benzoquinones d'une part, les naphtoquinones d'autre part ont été classées d'après leur nombre d'atomes de carbone.

Les principales propriétés pharmacologiques de ces substances ont été rappelées, notamment leur toxicité pour les différents groupes d'êtres vivants, leur action sur l'appareil cardio-vasculaire, sur le sang (propriétés vitaminiques K et méthémoglobinisantes, sur le système nerveux, sur la respiration, sur les muscles, sur les tissus, sur les enzymes etc...

La deuxième partie de ce travail comporte l'étude particulière de deux drogues à quinones : le Henné (*Lawsonia inermis* L., Lythracées), plante renfermant la lawsone (2-hydroxy-1,4-naphtoquinone) et l'*Embelia Barbeyana* Mez (Myrsinacées) dont les racines sont riches en une benzoquinone, l'embéline.

Le Henné, est une drogue connue et employée depuis l'antiquité tant comme teinture que comme remède populaire ; après une brève description de la plante, les travaux chimiques consacrés à cette espèce ont été rappelés. Ceux-ci ont abouti à l'isolement de son principe actif, la lawsone, dont la structure est parfaitement connue depuis 1920. Les propriétés physico-chimiques de cette substance ont été indiquées

ainsi que les quelques travaux antérieurs ayant trait à ses propriétés physiologiques (antibactériennes, vitaminiques K et action sur les enzymes.)

Dans des recherches personnelles, nous avons repris l'étude chimique des feuilles de Henné. Au cours d'essais préliminaires, nous avons caractérisé dans la drogue, en dehors de la lawsone, un 2^e pigment quinonique et mis en évidence la présence de dérivés flavoniques qui n'y avaient pas encore été signalés à notre connaissance. Ni alcaloïdes, ni saponosides n'ont été décelés, non plus que l'acide gallique pourtant signalé par différents auteurs. La présence de tanins n'est pas certaine, leurs réactions n'étant pas nettes en présence de quinones. Enfin du mannitol a été séparé à l'état cristallisé à partir de l'extrait alcoolique.

L'extraction des différents pigments du Henné a été ensuite effectuée. En ce qui concerne la lawsone, après plusieurs essais, une méthode satisfaisante a finalement été adoptée : épuisement de la drogue par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 5 %, acidification et extraction par le benzène qui, concentré, laisse précipiter la lawsone à l'état cristallisé. Les constantes de la substance ainsi préparée (P. F., Rf, spectres U. V. et I. R.) ont été déterminées et sont en accord avec les données de la littérature.

Un 2^e pigment de nature quinonique a été mis en évidence par chromatographie sur papier dans l'extrait éthéré de la drogue, mais il ne nous a pas été possible de l'isoler à l'état de pureté.

Des dérivés flavoniques sont présents dans l'extrait éthéro-acétique de la plante. Le produit brut séparé, étudié par chromatographie sur papier fournit 2 spots (en butanol acétique) révélés en jaune par la potasse alcoolique et le chlorure d'aluminium. Des essais de purification et de fractionnement ont été effectués mais il ne nous a pas été possible d'obtenir de produit bien définis, ces substances se résinifiant très facilement.

Ayant préparé une quantité suffisante de lawsone, nous avons alors entrepris l'étude pharmacologique de cette substance. Elle a comporté tout d'abord des essais de toxicité. Contrairement à certaines quinones, la lawsone ne semble pas posséder de propriétés antibactériennes ou antifongiques prononcées : la croissance de *Staphylococcus aureus*, de *Bacillus subtilis*, de *Candida albicans* n'a pas été inhibée pour des concentrations en lawsone variant de 1 : 15 000 à 1 : 2 000. On note une certaine toxicité vis à vis du poisson rouge (*Carassius auratus*) pour des concentrations de 1 : 16 000 à 1 : 8 000. Chez la souris, par voie sous-

cutanée, le DL 50 est voisine de 0,10 g/kg. Incorporée au régime de souris pendant 10 jours à une dose théorique de 0,01 g par animal, la lawsone a montré une faible toxicité.

L'action sur le cœur a été étudiée chez le cobaye au moyen de l'électrocardiographie. La lawsone provoque une bradycardie transitoire accompagnée d'augmentation de l'amplitude. L'action sur la pression artérielle, chez le rat hypertendu, étudiée au moyen de l'oscillomètre enregistreur est peu nette. Ces expériences n'ont pu être répétées à doses plus élevées à cause de la faible solubilité de cette substance dans les solvants usuels.

La lawsone agit sur les capillaires à la façon des substances à propriétés vitaminiques P : chez le cobaye carencé en cette vitamine, nous avons pu constater en général, sous l'influence de la lawsone une augmentation transitoire de la résistance des capillaires (mesurée à pression constante au moyen d'un pétéchiomètre) ; chez le lapin, la lawsone injectée par voie sous-cutanée ou intraveineuse, diminue sensiblement la perméabilité capillaire (mesurée par le temps de diffusion du bleu trypan).

D'autre part, chez le lapin ayant reçu 10 mg/kg de lawsone par voie intra-veineuse, on constate une diminution nette du temps de coagulation du sang prélevé une ou deux heures après l'injection.

Enfin quelques essais ont été effectués sur les organes isolés ; sous l'influence de la lawsone, on constate pour l'intestin de lapin une diminution du tonus et de l'amplitude, pour l'utérus de cobaye une contraction intense de la corne utérine.

L'*Embelia Barbeyana* Mez, Myrsinacée malgache vermifuge, avait déjà été étudiée au Laboratoire de Matière Médicale par C. RABENORO qui en avait isolé de l'embéline, benzoquinone présente dans différents genres de la même famille.

Après avoir préparé, à partir des racines d'*Embelia*, de l'embéline cristallisée, nous en avons précisé certaines propriétés physiques (Rf, spectres U. V. et I. R., solubilités). Au point de vue physiologique, nous avons rapporté divers travaux portant sur la toxicité de la substance ; son action sur les appareils cardio-vasculaire et neuro-musculaire.

Cette quinone est encore plus difficile à expérimenter que la lawsone par suite de sa très faible solubilité dans l'eau et dans les solvants utilisables en physiologie.

Aucune inhibition des cultures de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Candida albicans* n'a été constatée sous l'influence de l'embéline.

Chez la souris, par voie sous-cutanée, cette substance à la dose de 0,50 g/kg ne produit aucun phénomène apparent de toxicité. Enfin aucune modification, tout au moins à faible dose, de la pression artérielle n'a été constatée chez le rat hypertendu.

Au terme de ce travail, nous sommes loin d'avoir réalisé une étude complète des drogues qui nous avaient été confiées et de leurs principes quinoniques.

Cependant nous nous sommes initiés à la recherche bibliographique et à différentes techniques de chimie végétale, à la préparation puis à la vérification de la pureté des substances extraites, avant de passer à l'étude pharmacologique. Il nous a été ainsi donné d'acquérir une vue d'ensemble de la recherche et une connaissance concrète à la fois de ses difficultés et des satisfactions qu'elle procure.

Nous avons la conviction que cette expérience nous sera profitable et nous permettra, de retour au Canada, d'entreprendre des travaux sur la pharmacologie des substances naturelles.

Vu : le Président de thèse,
R. PARIS

Vu : le Doyen,
R. FABRE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris.
J. SARRAILH

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) ALCALAY (W.). — Action de quelques composés naphtoquinoniques sur la tuberculose expérimentale. *Schweiz. Z. Pathol. Bakteriол.*, 1947, **10**, 502-516.
- (2) ALI (S.). — Examination of the active principle of indian Henna. *Proc. 15th indian Sci. Congr.*, 1928, 173, d'après *Chem. Abstr.*, 1931, **25**, 2808.
- (3) ALMQUIST (H. J.) et KLOSE (A. A.). — The antihemorrhagic activity of certain naphthoquinones. *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 1923-1924.
- (4) Ibid. — Synthetic and natural antihemorrhagic compounds. *J. amer. chem. Soc.* 1939, **61**, 2557-2559.
- (5) AMBROSE (A. M.) et DEEDS (F.). — Effect of rutin on permeability of cutaneous capillaries. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1947, **90**, 359-363.
- (6) ANDERSON (R. J.) et NEWMAN (M. S.). — The chemistry of the lipids of *Tubercle bacilli*. XXXIV. Isolation of a pigment and of anisic acid from the acetone-soluble fat of the human *Tubercle bacilli*. *J. biol. Chem.*, 1933, **101**, 773-779.
- (7) Ibid. — The chemistry of the lipids of *Tubercle bacilli*. XXXV. The constitution of phthicol, the pigment isolated from the human *Tubercle bacilli*. *J. biol. Chem.*, 1933, **103**, 197-201.
- (8) Ibid. — The chemistry of the lipids of *Tubercle bacilli*. XXXVII. The synthesis of phthiocol, the pigment of the human *Tubercle bacilli*. *J. biol. Chem.*, 1933, **103**, 405-412.
- (9) ANFINSEN (C. B.). — The inhibitory action of naphthoquinones on respiratory process : The inhibition of cleavage and respiration in the eggs of *Arbacia punctulata*. *J. cell. comp. Physiol.*, 1947, **29**, 323-332.
- (10) ANGELETTI (A.) et OLIVERIO (A.). — Action of gaseous hydrochloric acid on α -nitroso- β -naphthol and 4-nitroso-m-cresol. *Gazz. chim. ital.*, 1940, **70**, 342-348, d'après *Chem. Abstr.*, 1941, **35**, 3249.
- (11) ANSBACHER (S.) et FERNHOLZ (E.). — Vitamin K activity in the benzoquinone series. *J. biol. Chem.*, 1939, **131**, 399-400.
- (12) ANSLOW (W. K.) et RAISTRICK (H.). — Studies in the biochemistry of micro-organisms. LVII. Fumigatin (3-hydroxy-4-methoxy-2,5-toluquinone) and spinulosin (3,6-dihydroxy-4-methoxy-2,5-toluquinone), metabolic products respectively of *Aspergillus fumigatus* Fresenius and *Penicillium spinulosum* Thom. *Biochem. J.*, 1938, **32**, 687-696.
- (13) Ibid. — Studies in the biochemistry of micro-organisms. LVIII. Synthesis of spinulosin (3,6-dihydroxy-4-methoxy-2,5-toluquinone), a metabolic product of *Penicillium spinulosum* Thom. *Biochem. J.*, 1938, **32**, 803-806.
- (14) Ibid. — Studies in the biochemistry of micro-organisms. LIX. Spinulosin (3,6-dihydroxy-4-methoxy-2,5-toluquinone), a metabolic product of a strain of *Aspergillus fumigatus* Fresenius. *Biochem. J.*, 1938, **32**, 2288-2289.

- (15) ARNAUDON (M.). — Recherches sur un nouvel acide extrait du bois de taigu du Paraguay. *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1858, **46**, 1152-1156.
- (16) ARNSTEIN (H. R. V.) et COOK (A. H.). — Production of antibiotics by fungi. Part III. Javanicin. An antibacterial pigment from *Fusarium javanicum*. *J. chem. Soc.*, 1947, 1021-1029.
- (17) ARNSTEIN (H. R. V.), COOK (A. H.) et LACEY (M. S.). — Antibacterial pigment from *Fusarium javanicum*. *Nature.*, 1946, **157**, 333-334.
- (18) ASANO (M.) et HASE (Z.). — Hydroxyquinones. IV. Another method of synthesis of alkyldihydroxyquinones. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1941, **61**, 1-6, d'après *Chem. Abstr.*, 1942, **36**, 82.
- (19) Ibid. — Hydroxyquinones X. Pigment of *Drosera peltata*. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1943, **63**, 410-411.
- (20) ASANO (M.) et YAMAGUTI (K.). — Constitution and synthesis of embelin. *Proc. imp. Acad. Jap.*, 1940, **16**, 36-38, d'après *Chem. Abstr.*, 1940, **34**, 6591.
- (21) Ibid. — Hydroxyquinones. II. Constitution and synthesis of embelin. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1940, **60**, 105-115, d'après *Chem. Abstr.*, 1940, **34**, 5019.
- (22) Ibid. — Hydroxyquinones. III. The constitution and synthesis of rapanone, the anthelmintic principle of *Rapanea maximowiczii* Koidz. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1940, **60**, 237-242, d'après *Chem. Abstr.*, 1942, **36**, 81.
- (23) ASTILL (B. D.) et ROBERTS (J. C.). — Studies in mycological chemistry. Part I. Flaviolin, 2(or 3), 5,7-trihydroxy-1,4-naphthaquinone, a metabolic product of *Aspergillus citricus* (Wehmer) Mosseray. *J. chem. Soc.*, 1953, 3302-3307.
- (24) BAKER (W.) et RAISTRICK (H.). — Derivatives of 1,2,3,4-tetrahydroxy-benzene. Part VII. The synthesis of fumigatin. *J. chem. Soc.*, 1941, 670-672.
- (25) BALL (E. G.). — Studies on oxidation-reduction. XXII. Lapachol, lomatiol, and related compounds. *J. biol. Chem.*, 1936, **114**, 649-655.
- (26) BALL (E. G.), ANFENSEN (C. B.) et COOPER (O.). — Inhibitory action of naphthoquinones on respiratory processes. *J. biol. Chem.*, 1947, **168**, 257-270.
- (27) BELLAMY (L. J.). — The infra-red spectra of complex molecules. John Wiley & Sons., New York., 1956.
- (28) BENDZ (G.). — An antibiotic agent from *Marasmius graminum*. *Acta chem. scand.*, 1948, **2**, 192.
- (29) Ibid. — 6-methyl-1,4-naphthaquinone produced by *Marasmius graminum*. *Acta chem. scand.*, 1951, **5**, 489-490.
- (30) Ibid. — An antibiotic agent from *Marasmius graminum*. *Ark. Kem. Mineral. Geol. Sverige.*, 1951, **3**, 495-500.
- (31) BERNTHSEN (A.). — Ueber das Juglon. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1884, **17**, 1945-1947.
- (32) BERNTHSEN (A.) et SEMPER (A.). — Ueber die Konstitution des Juglons und seine Synthesis aus Naphtalin. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1887, **20**, 934-941.
- (33) BERTOLI (R.) et URBINI (B.). — Sull'azione capillarotropa della vitamina K. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, 1156-1157.
- (34) BESHORE (E. S.). — Examination of *Chimaphila umbellata*. *Am. J. Pharm.*, 1887, **59**, 125-126.
- (35) BEZANGER-BEAUQUESNE (L.) et VANLERENBERGHE (J.). — Contribution à l'étude du *Drosera*. *Ann. pharm. fr.*, 1955, **13**, 204-207.
- (36) BHATIA (B. B.) et LAL (S.). — The pharmacological action of *Plumbago zeylanica*

- and its active principle (plumbagin). *Indian J. Med. Research.*, 1933, **20**, 777-788.
- (37) BINKLEY (S. B.), CHENEY (L. C.), HOLCOMB (W. F.), MCKEE (R. W.), THAYER (S. A.), MacCORQUODALE (D. W.) et DOISY (E. A.). — The constitution and synthesis of vitamin K₁. *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 2558-2559.
- (38) BINKLEY (S. B.), MacCORQUODALE (D. W.), THAYER (S. A.) et DOISY (E. A.). — The isolation of vitamin K₁. *J. biol. Chem.*, 1939, **130**, 219-234.
- (39) BINKLEY (S. B.), MCKEE (R. W.), THAYER (S. A.) et DOISY (E. A.). — The constitution of vitamin K₂. *J. biol. Chem.*, 1940, **133**, 721-729.
- (40) BIRKINSHAW (J. H.) et RAISTRICK (H.). — Biochemistry of microorganisms. XII. New methoxydihydroxytoluquinone produced from dextrose by species of *Penicillium* of the *P. spinulosum* series. *Philos. Trans. r. Soc. London.*, 1931, B, **220**, 245-254.
- (41) BOLDYREV (N. N.). — A soviet alkannin. *Farmatsiya.*, 1939, **10**, 24-25, d'après *Chem. Abstr.*, 1942, **36**, 3910.
- (42) BOURNOT (K.). — Gewinnung von Lapachol aus dem Kernholz von *Avicennia tomentosa*. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1913, **251**, 351-354.
- (43) BRACK (A.). — Isolierung von Gentisinalkohol neben Patulin aus dem Kulturfiltrat eines *Penicillium*-Stammes und über einige Derivate des Gentisinalkohols. *Helv. chim. Acta.*, 1947, **30**, 1-8.
- (44) BRACKEN (A.) et RAISTRICK (H.). — Studies in the biochemistry of microorganisms. Dehydrocarolic acid, a metabolic product of *Penicillium cinerascens*. *Biochem. J.*, 1947, **41**, 569-575.
- (45) BRADFIELD (A. E.) et FLOOD (A. E.). — Soluble carbohydrates of fruit plants. *Nature.*, 1950, **166**, 264-265.
- (46) BRAND (K.) et LOHMANN (A.). — Beitrag zur Kenntnis des roten Farbstoffs der Alkannawurzel. *Ber. dtsch. chem. Gesellsch.*, 1935, **68**, 1487-1494.
- (47) BRANDEL (I.W.) et KREMERS (E.). — Thymoquinone in wild bergamot oil. *Pharm. Review.*, 1901, **19**, 200-203.
- (48) BRISSEMORET (A. M.) et COMBES (R.). — Sur le juglon. *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1905, **141**, 838-840.
- (49) Ibid. — Sur une réaction des oxyquinones. *J. Pharm. Chim.*, 1907, **25**, 53-58.
- (50) BRISSEMORET (A. M.) et MICHAUD. — Sur une nouvelle classe de médicaments de la peau ; les quinones peroxydes. *J. Pharm. Chim.*, 1917, **16**, 283-285.
- (51) BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX. (London), **1934**, 588-589.
- (52) BROCKMANN (H.). — Die Konstitution des Alkannins, Shikonins und Alkannans. *Ann. Chem.*, 1935, **521**, 1-47.
- (53) BROCKMANN (H.) et FRANCK (B.). — Zur Kenntnis der OH-Streckfrequenz kurzer Wasserstoffbrücken. *Naturwissenschaften.*, 1955, **42**, 45-46.
- (54) BROCKMANN (H.) et MÜLLER (K.). — Über die Synthese des Alkannans und anderer Alkyl-naphtazarine. *Ann. Chem.*, 1939, **540**, 51-72.
- (55) BROCKMANN (H.) et ROTH (H.). — Über spiegelbildliche Naturfarbstoffe. *Naturwissenschaften.*, 1935, **23**, 246.
- (56) BRUCE (D. B.) et THOMSON (R. H.). — Aromatic keto-enols. Part II. Some new 2,3-dihydro-1,4-naphthaquinones and-anthraquinones. *J. chem. Soc.*, **1952**, 2759-2766.
- (57) BUCCELLATO (G.) et CASCIO (G.). — Ricerche sull'azione in vitro delle vitamine

- PP e K isolate ed unite alla streptomycina su alcuni stipiti bacillo tubercolare. *G. Bacteriol. Immunol. Ital.*, 1948, **39**, 313-319.
- (58) BUCHERER (H. T.) et HANUSCH (F.). — Über die Einwirkung schwefligsaurer Salze auf aromatische Amino-und Hydroxylverbindungen. XV. Über den Mechanismus bei der Umlagerung von Azo-farbstoffen in Küpenfarbstoffe (Naphthocarbazolchinone). *J. prakt. Chem.*, 1931, **131-132**, 274-301.
- (59) BYROM (F. B.) et WILSON (C.). — Plethysmographic method for measuring systolic blood pressure in intact rat. *J. Physiol. G. B.*, 1938, **93**, 301-304.
- (60) CANNAVA (A.). — Sull'azione metemoglobinizzante del 2-metil-1,4-naftochinone, del 2-metil-1,4-naftoidrochinone e di alcuni esteri di quest ultimo. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, 593-594.
- (61) CARARRA (G.) et LORENZINI (L.). — Determinazione comparata dell'attività antimicrobica di sulfamidici, penicilline, derivati del tiouracile e derivati naftochinonici. *Chim. Industr. Ital.*, 1946, **28**, 15.
- (62) CASANOVA (G.). — Recherche farmacologiche sulla Henna. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1940, **15**, 491.
- (63) CAVALLITO (C. J.) et BAILEY (J. H.). — Inactivation of antibiotics. *Science*. 1944, **100**, 390.
- (64) CHEVILLARD (L.), GIONO (H.) et MASSIANI (F.). — Mesure indirecte par méthode oscilométrique de la pression artérielle chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 877-880.
- (65) CHOU (T. Q.) et MEI (P. F.). — The principle of the Chinese drug Lei-Kung-Teng, *Tripterygium Wilfordii* Hook. I. The coloring substance and the sugars. *Chinese J. Physiol.*, 1936, **10**, 529-534, d'après *Chem. Abstr.*, 1937, **31**, 1161.
- (66) CIUSA (R.). — Alcune osservazione sullo juglone. *Ann. Chim. appl.*, 1926, **16**, 127-128.
- (67) COMBES (R.). — Sur un procédé de préparation et de purification des dérivés oxyanthraquinoniques et oxynaphtoquinoniques en général, du juglon et de l'émodine en particulier. *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1907, **4**, 800-816.
- (68) CONDELLI (F.). — La Henna in Tripolitania. *Boll. chim.-farm.*, 1934, **73**, 85-88, 121-129, 161-172.
- (69) COOKE (R. G.). — Structure of dunnione. *Nature.*, 1948, **162**, 178.
- (70) Ibid. — Dunnione and related naphthoquinones. II. Synthesis of isodunnione and dl-dunnione. *Austral. J. Sci. Res.*, 1950, **3A**, 481-486.
- (71) COOKE (R. G.) et DOWD (H.). — Colouring matters of Australian plants. II. Naphthoquinones from *Diospyros hebecarpa*. *Austral. J. Sci. Res.* 1952, **5A**, 760-767.
- (72) Ibid. — Colouring matters of Australian plants. III. Synthesis of 7-methyljuglone and related compounds. *Austral. J. Sci. Res.*, 1953, **6A**, 53-57.
- (73) COOKE (R. G.), DOWD (H.) et WEBB (L. J.). — Naphthoquinones from *Diospyros hebecarpa*. *Nature.*, 1952, **169**, 974.
- (74) COOKE (R. G.), MACBETH (A. K.) et WINZOR (F. L.). — Absorption spectra of some naturally-occurring naphthaquinones and their derivatives. *J. chem. Soc.*, **1939**, 878-884.
- (75) COOKE (R. G.) et SEGAL (W.). — Colouring matters of Australian plants. I. The structure of droserone. *Austral. J. Sci. Res.*, 1950, **3A**, 628-634.
- (76) COTY (Soc. Anon.). — Extracting the colouring matter from Henna leaves. *J. Soc. chem. Industr. G. B.*, 1925, **3**, 751.

- (77) COX (H. E.). — The chemistry and analysis of Henna. *Analyst.*, 1938, **63**, 397-404.
- (78) CRAVEN (H. E.). — A sensitive colour reaction for certain quinones. *J. chem. Soc.*, 1931, **134**, 1605-1606.
- (79) CZEKALOWSKI (J. W.). — The reproduction of bacterial viruses. II. Effect of enzyme-inhibitors on the multiplication of the *Coliphage T₂*. *Brit. J. exper. Pathol.*, 1952, **33**, 57-66.
- (80) DAGLISH (C.). — The isolation and identification of a hydrojuglon glycoside occurring in the walnut. *Biochem. J.*, 1950, **47**, 452-457.
- (81) Ibid. — The ultraviolet absorption spectra of some hydroxy-naphthalenes. *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 4859-4864.
- (82) DAM (H.). — Haemorrhages in the chick reared on artificial diets : a new deficiency disease. *Nature.*, 1934, **133**, 909-910.
- (83) Ibid. — The antihæmorrhagic vitamin of the chick. *Nature.*, 1935, **135**, 652-653.
- (84) Ibid. — The antihæmorrhagic vitamin of the chick. *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1273-1285.
- (85) DAM (H.), GEIGER (A.), GLAVIND (J.), KARRER (P.), KARRER (W.), ROTHSCHILD (E.) et SALOMON (H.). — Isolierung des Vitamins K in hochgereinigter Form. *Helv. chim. Acta.*, 1939, **22**, 310-313.
- (86) DAM (H.), GLAVIND (J.) et KARRER (P.). — Die biologische Aktivität der natürlichen K Vitamine und einiger verwandter Verbindungen. *Helv. chim. Acta.*, 1940, **23**, 224-233.
- (87) DAVIES (J. E.), KING (F. E.) et ROBERTS (J. C.). — The structure of flaviolin. *Chem. Industr.*, **1954**, 1110-1111.
- (88) DEL VECCHIO (G.), DEL VECCHIO (V.) et ARGENZIANO (R.). — Antibiotic action of quinones. I. Antibiotic activity against *Staphylococcus pyogenes aureus* in vitro. *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, 1946, **21**, 1-3, d'après *Chem. Abstr.*, 1946, **40**, 7282.
- (89) DENOEL (A.). — Détermination de l'activité des *Drosera* indigènes et de leurs teintures. *J. Pharm. Belg.*, 1949, **4**, 3-19.
- (90) DESCHAMPS (I.). — On the mechanism of enzyme reaction. XXXIV. Influence of a pigment from *Fusarium solani D₂* purple (solanione) on the composition of fats formed in *Fusaria*. *Arch. Biochem.*, 1949, **20**, 457-464.
- (91) DIETERLE (H.). — Ueber *Drosera binata*. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1922, **260**, 45-48.
- (92) Ibid. — Die Inhaltsstoffe von *Drosera rotundifolia*. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1935, **273**, 235-236.
- (93) DIETERLE (H.) et KRUTA (E.). — Über einen Inhaltsstoff von *Drosera rotundifolia*. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1936, **274**, 457-461.
- (94) Di MARCO (A.), BIFFI (G.) et ZAVAGLIO (V.). — Bacteriostatic action of quinones on normal and resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Sperimentale.*, 1951, **100**, 481-492, d'après *Chem. Abstr.*, 1951, **45**, 4776.
- (95) DIMOCA (G.) et TIRA (S.). — Su sostanze estratte da *Chimaphila corymbosa* Pursh. *Ricerca sci.*, 1952, **22**, 1615-1616.
- (96) DIMOCA (G.), TIRA (S.) et BORELLO (E.). — Su sostanze estratte da *Chimaphila Corymbosa* Pursh : struttura della chimafillina. *Gazz. chim. ital.*, 1953, **83**, 393-401.
- (97) DIMROTH (O.) et RUCK (F.). — Die Konstitution des Naphtazarins. *Ann. Chem.*, 1925, **446**, 123-131.

- (98) DISPENSATORY OF THE UNITES STATES OF AMERICA. 25th, Philadelphia., 1955, 1676.
- (99) DULONG (M.). — Examen chimique du plumbagin, ou matière âcre de la racine de dentelaire européenne. *J. Pharm. Chim.*, 1828, **14**, 441-453.
- (100) EHRMANN (L.). — Etude du Henné. *Arch. Méd. Pharm. mil.*, 1894, **23**, 288-301.
- (101) ELSEVIER'S Encyclopedia of organic chemistry, Amsterdam., 1952, **12B**, 2717-3260.
- (102) ENGEL (B. G.) et BRZESKI (W.). — Über die Isolierung eines Chinhydrons von Gentisinalkohol und Oxymethyl-benzochinon (Gentisinchinon) aus dem Kulturfiltrat vob *Penicillium urticae* BAINIER. *Helv. chim. Acta.*, 1947, **30**, 1472-1478.
- (103) ERDTMAN (H.) et RENNERFELT (E.). — Fungicidal properties of some constituents of the heart-wood of *Tetraclinis articulata*. *Acta chem. scand.*, 1949, **3**, 906-911.
- (104) EWING (D. T.), VANDENBELT (J. M.) et KAMM (O.). — The ultraviolet absorption of vitamins K₁, K₂ and some related compounds. *J. biol. Chem.*, 1939, **131**, 345-356.
- (105) FAIRBANK (S.). — Chemical examination of *Chimaphila umbellata*. *Amer. J. Pharm.*, 1860, **32**, 254-258.
- (106) FARREL (G. L.) et ANDERSON (E.). — Device for measuring blood pressure in the unanesthetized rat. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1949, **72**, 461-464.
- (107) FERNANDEZ (O.) et PIZARROSO (A.). — Chemical study of the bulbs of *Oxalis purpurea* var. *Jacquinii* (Sonder). *Farm. nuev.*, 1946, **11**, 1-6, d'après *Chem. Abstr.*, 1948, **42**, 8888.
- (108) FICHTER (F.). — Ueber synthetischep-dialkylirte Dioxychinone. *Ann. Chem.*, 1908, **361**, 363-385.
- (109) FICHTER (F.), JETZER (M.) et LEEPIN (R.). — Uber synthetische p-dialkylierte Dioxychinone und über Oxperezon. *Ann. Chem.*, 1913, **395**, 1-25.
- (110) FIESER (L. F.). — The alkylation of hydroxyquinone. I. Ortho-ethers. *J. amer. chem. Soc.*, 1926, **48**, 2922-2937.
- (111) Ibid. — The alkylation of hydroxyquinone. II. Carbon alkylation. *J. amer. chem. Soc.*, 1926, **48**, 3201-3214.
- (112) Ibid. — The alkylation of hydroxyquinone. III. A synthesis of lapachol. *J. amer. chem. Soc.*, 1927, **49**, 857-864.
- (113) Ibid. — Synthesis of 2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone. *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 2559-2561.
- (114) Ibid. — Synthesis of vitamin K₁. *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 3467-3475.
- (115) FIESER (L. F.) et COLL. — Naphthoquinones antimalarials. I à XVII. *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 3151-3244. XVIII à XX. *J. pharmacol. exper. Therap.*, 1948, **94**, 85-124. XXI à XXII. *J. biol. Chem.*, 1948, **176**, 1359-1370.
- (116) FIESER (L. F.) et CHAMBERLIN (E. M.). — Synthesis of embelin, rapanone and related quinones by peroxide alkylation. *J. amer. Soc.*, 1948, **70**, 71-75.
- (117) FIESER (L. F.) et DUNN (J. T.). — Synthesis of plumbagin. *J. amer. chem. Soc.*, 1936, **58**, 572-575.
- (118) FIESER (L. F.) et FIESER (M.). — The tautomerism of the aminonaphthoquinones. *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **36**, 1565-1578.
- (119) Ibid. — Organic chemistry, D. C. Heath & Co, Boston, 2nd ed., 1950.

- (120) FIESER (L. F.) et JONES (R. N.). — Celastrol, spectrographic characterization and color tests. *J. amer. pharm. Ass., sci. Ed.*, 1942, **31**, 315-317.
- (121) FIESER (L. F.) et Martin (E. L.). — 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone. *Org. Synthesis.*, 1941, **21**, 56-59.
- (122) FIESER (L. F.), TISHLER (M.) et SAMPSON (W. L.). — Vitamin K activity and structure. *J. biol. Chem.*, 1941, **137**, 659-692.
- (123) FILIPPINI (U.) et DAMIANI (R.). — Sul potere estrogeno della vitamina K. *Ormonologia Ital.*, 1949, **10**, 241.
- (124) FISCHER (R.) et LINSER (E.). — Der mikrochemische Nachweis geringerer Mengen von Arbutin und Ursin in Pflanzen. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1930, **268**, 185-190.
- (125) FOUCAUD (A.). — Contribution à l'étude des plantes médicinales du Nord-Vietnam. *Thèse Doct. Etat (Pharm.)* Paris, 1954, 133.
- (126) FRIEDHEIM (E. A. H.). — Natural reversible oxidation-reduction systems and accessory catalysts in respiration : juglone and lawsone. *Biochem. J.*, 1934, **28s** 180-188.
- (127) Ibid. — Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs. I. Isolement du pigment rouge de *Penicillium phoeniceum* (phoenicine). *Helv. chim. Acta*, 1938, **21**, 1464-1465.
- (128) FRIEDMAN (B.), SOLOWAY (S.), MARRUS (J.) et OPPENHEIMER (B. S.). — Quinones as blood pressure reducing agents in hypertensive rat. *Proc. Soc. exper. Biol Med.*, 1942, **51**, 195-198.
- (129) FRIEDMANN (E.), MARRIAN (D. H.) et SIMON-REUSS (I.). — Analysis of antimicrobial action of certain quinones. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.*, 1948, **3**, 263-270.
- (130) Ibid. — Sulfhydryl addition compounds of some quinones and related substances in their action on the growth of normal cells. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherap.*, 1948, **3**, 335-340.
- (131) FUNESTUCK (M.) et BRAUN (R.). — Zur Mikrochemie der Droseraceen. *Ber. dtsch. bot. Gesellsch.*, 1916, **34**, 160-168.
- (132) FUSON (N.), JOSIEN (M. L.) et SHELTON (E. M.). — An infrared spectroscopic study of the carbonyl stretching frequency in some groups of ketones and quinones. *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 2526-2533.
- (133) GAFFRON (H.). — Some effects of derivatives of vitamin K on the metabolism of unicellular algae. *J. gen. Physiol.*, 1945, **28**, 259-268.
- (134) GEIGER (W. B.). — The mechanism of antibacterial action of quinones and hydroquinones. *Arch. Biochem.*, 1946, **11**, 23-32.
- (135) GEIGER (W. B.) et CONN (J. E.). — The mechanism of the antibiotic action of clavacin and penicillic acid. *J. amer. chem. Soc.*, 1945, **67**, 112-116.
- (136) GIN (A.). — Le Henné. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1909.
- (137) GIONO (H.) et CHEVILLARD (L.). — Mesure indirecte de la pression artérielle chez les petits animaux. *J. Physiol. Pathol. gén.*, 1953, **45**, 120-123.
- (138) GISVOLD (O.). — The pigments contained in the bark of the root of *Celastrus scandens*. *J. amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1939, **28**, 440-443.
- (139) Ibid. — The constitution of celastrol.
 Part II. *J. amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1940, **29**, 12-14.
 « III. *ibid* 1940, **29**, 432-434.
 « IV. *ibid* 1942, **31**, 529-532.

- (140) GOLDSTEIN (H.) et GRANDJEAN (P.). — Sur l'oximation de la 2-oxy- et de la 2-anilino-1,4-naphtoquinone. *Helv. chim. Acta.*, 1943, **26**, 468-475.
- (141) GRAEBE (C.) et HESS (H.). — Ueber 1,3-Pyrogalloldimethyläther und über 2,6-dimethoxychinon. *Ann. Chem.*, 1905, **340**, 232-243.
- (142) GRAEBE (C.) et LUDWIG (E.). — Ueber einige Naphtalinderivate, die sich den Chinonen anreihen. *Ann. Chem.*, 1870, **154**, 307-325.
- (143) GRANT (R. T.) et ROTHSCCHILD (P.). — A device for estimating blood-pressure in the rabbit. *J. Physiol. G. B.*, 1934, **81**, 265-269.
- (144) GRECO (D.) et ARCENZIANO (R.). — Photometric determination of quinones having an action like that of vitamin K. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1944, **19**, 171-173, d'après *Chem. Abstr.*, 1946, **40**, 7516.
- (145) GREEN (J. P.). — Fluorescence of naphthoquinones. *Nature*, 1954, **174**, 369.
- (146) GREEN (J. P.) et DAM (H.). — Adsorptiochromism of 1,4-naphthoquinones. *Acta chem. scand.*, 1954, **8**, 1093-1094.
- (147) Ibid. — Paper chromatography of vitamin K₁ and related compounds with some observations on products of ultra-violet irradiation. *Acta chem. scand.*, 1954, **8**, 1341-1346.
- (148) GREENE (W. H.) et HOOKER (S. C.). — On the occurrence of lapachic acid in Bethabarra wood. *Amer. chem. J.*, 1889, **11**, 267-270.
- (149) GRIES (G. A.). — Juglone (5-hydroxy-1,4-naphthoquinone). A promising fungicide. *Phytopathology.*, 1943, **33**, 1112.
- (150) GRIFFITH (J. Q.). — Indirect method for determining blood pressure in small animal. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1934, **32**, 394-396.
- (151) GRIFFITHS (A. B.). — Sur la composition du pigment rouge d'*Amanita muscaria*. *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1896, **122**, 1342.
- (152) Ibid. — Le pigment vert d'*Amanita muscaria*. *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1900, **130**, 42.
- (153) GRIGNARD (V.), DUPONT (G.) et LOCQUIN (R.). — Traité de chimie organique, Masson et C^{ie}, Paris, 1949, **XVII**, 583.
- (154) GRIMAL (E.). — Sur l'essence de bois de *Thuya articulata* d'Algérie. *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1904, **139**, 927-928.
- (155) GROLLMAN (A.). — A simplified procedure for inducing chronic renal hypertension in the mammals. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1944, **57**, 102-104.
- (156) Ibid. — The effect of various hypotensive agents on the arterial blood-pressure of hypertensive rats and dogs. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1955, **114**, 263-270.
- (157) HACKMAN (R. H.) et TRIKOJUS (V. M.). — The composition of the honeydew excreted by Australian coccids of the genus *Ceroplastes*. *Biochem. J.*, 1952, **51**, 653-656.
- (158) HADZI (D.) et SHEPPARD (N.). — The carbonyl frequency in polycyclic quinones. *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 5460-5461.
- (159) HARTMANN (H.) et LORENZ (E.). — Über die Absorptionsspektren der Chinone. *Z. Naturforsch.*, 1952, **7A**, 360-369.
- (160) HASAN (K. H.) et STEDMAN (E.). — The constitution and synthesis of embelic acid (embelin), the active principle of *Embelia Ribes*. *J. chem. Soc.*, 1931, **134**, 2112-2123.
- (161) HEFFTER (A.) et FEUERSTEIN (W.). — Beiträge zur Kenntnis der Embeliasäure. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1900, **238**, 15-28.
- (162) HERRAOUY (Abd-el-Aziz). — Recherches pour servir à l'histoire naturelle, chi-

- mique et industrielle du Henné. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1862.
- (163) HEUBNER (W.). — Methämoglobinbildende Gifte. *Ergbn. Physiol.*, 1940, **43**, 9-56.
- (164) HIRAMOTO (M.). — MESAQUINONE, a dyestuff from the fruit of *Maesa japonica*. *Proc. imp. Acad. Jap.*, 1939, **15**, 220-222, d'après *Chem. Abstr.*, 1939, **33**, 8588.
- (165) Ibid. — Pigment component of *Maesa japonica*. II. Structure of mesaquinone. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1942, **62**, 460-464, d'après *Chem. Abstr.*, 1951, **45**, 4673.
- (166) Ibid. — Pigment component of *Maesa japonica*. III. Structure of mesaquinone and the synthesis of dihydromesaquinone. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1942, **62**, 464-466, d'après *Chem. Abstr.*, 1951, **45**, 4673.
- (167) HOFFMANN-OSTENHOF (O.). — Die Biochemie der Chinone. II. Biochemische und pharmakologische Wirkungen der Chinone. *Experientia.*, 1947, **3**, 176-184.
- (168) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et BIACH (E.). — Hemmungswirkung verschiedener Chinone auf die Eiweißspaltung durch Papain. *Experientia.*, 1946, **2**, 405-406.
- (169) Ibid. — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. II. Mitteilung : Hemmungswirkungen verschiedener Antibiotica auf die Wasserstoffperoxydzersetzung durch Blutkatalase. *Monatsh. Chem.*, 1947, **76**, 319-324.
- (170) Ibid. — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und anderer Antibiotica. IV. Mitteilung : Hemmungswirkungen verschiedener Antibiotica auf die Eiweißspaltung durch Papain. *Monatsh. Chem.*, 1948, **78**, 53-57.
- (171) Ibid. — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. V. Mitteilung : Über die pH-Abhängigkeit der durch Benzochinon verursachten Hemmwirkung gegenüber der Aktivität von Urease und Katalase. *Monatsh. Chem.*, 1948, **78**, 273-276.
- (172) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et FELLNER-FELDEGG (H.). — Die Hemmung des Hefewachstums durch verschiedene Chinone. XIV. Mitteilung über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien ; Math-naturw. Klasse. Abt. IIb.*, 1949, **158**, 648-654.
- (173) Ibid. — Die Hemmung des Wachstums verschiedener Bakterienarten durch Chinone. XVI. Mitteilung über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien ; Math-naturw. Klasse. Abt. IIb.*, 1949, **158**, 720-729.
- (174) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et GIERER (S.). — Untersuchung über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. IX. Mitteilung : Hemmung der Aktivität kristallisierter Katalase aus Rinderleben durch Chinone und Indophenole. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien ; Math-naturw. Klasse. Abt. IIb.*, 1948, **157**, 379-384.
- (175) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et KRIZ (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. X. Mitteilung : Studien über das Verhalten pflanzlicher Zellen gegenüber Chinonen. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien ; Math-naturw. Klasse. Abt. IIb.*, 1948, **157**, 410-420.
- (176) Ibid. — Der Einfluss von Chinonen auf verschiedene Stoffwechselfunktionen der Hefe. XV. Mitteilung über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien ; Math-naturw. Klasse. Abt. IIb.*, 1949, **158**, 678-693.
- (177) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et LEE (W. H.). — Untersuchungen über bakteriosta-

- tische Chinone und andere Antibiotica. I. Mitteilung : Hemmungswirkungen verschiedener Antibiotica auf die Harnstoffzersetzung durch Urease. *Monatsh. Chem.*, 1946, **76**, 180-184.
- (178) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et PUTZ (E.). — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. XI. Mitteilung : Hemmwirkungen verschiedener Chinone auf einige Phosphomonoesterasen der Hefe. *Sitzber. Akad. Wiss. Wien ; Math-naturw. Klasse. Abt. IIb.*, 1948, **157**, 421-425.
- (179) HOFFMANN-OSTENHOF (O.) et REITMAIER (G.). — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. VI. Mitteilung : Über die Hemmung des Keimlingswachstums von *Lepidium sativum* durch verschiedene Chinonderivate. *Monatsh. Chem.*, 1948, **78**, 277-279.
- (180) HOFFMANN-OSTENHOF (O.), WEIS (W.) et KRAUPP (O.). — Untersuchungen über bakteriostatische Chinone und andere Antibiotica. III. Mitteilung : Versuche über die durch verschiedene Benzochinon- und Naphthochinonderivate verursachte Methämoglobinbildung in vitro. *Monatsh. Chem.*, 1947, **77**, 86-96.
- (181) Ibid. — *In-vitro*-Versuche über die Methämoglobinbildung durch Chinonderivate. *Experientia.*, 1947, **3**, 414-415.
- (182) HOFFSTEIN (B. H.). — Notes on Henna. *Amer. J. Pharm.*, 1920, **92**, 543-547.
- (183) HOFMANN (A. W.). — Ueber drei saurige Phenole im Buchenholztheerol und über den Ursprung des Cedrirets. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1878, **11**, 329-338.
- (184) HOLMES (E. M.). — Henna. *Pharm. J.*, 1924, **112**, 437-439.
- (185) HOOKER (S. C.). — The constitution of » lapachic acid » (lapachol) and its derivatives. *J. chem. Soc.*, 1892, **61**, 611-650.
- (186) Ibid. — The constitution of lapachol and its derivatives. *J. chem. Soc.*, 1896, **69**, 1355-1381.
- (187) Ibid. — Lomatiol (hydroxyisolapachol). *J. chem. Soc.*, 1896, **69**, 1381-1383.
- (188) Ibid. — The constitution of lapachol and its derivatives. Part IV. Oxidation with potassium permanganate. *J. amer. chem. Soc.*, 1936, **58**, 1168-1173.
- (189) Ibid. — Lomatiol. Part II. Its occurrence, constitution, relation to and conversion into lapachol. Also a synthesis of lapachol. *J. amer. chem. Soc.*, 1936, **58**, 1181-1190.
- (190) HOSISIMA (K.). — A study on metabolic products of a strain of *Penicillium monovorticillata stricta*. *Tohoku J. Exptl. Med.*, 1950, **52**, 273-282.
- (191) HUBER (W.). — Der Mitoseblauf bei *T.* unter der Einfluss von Naphtho- und Phenanthrenchinon. *Rev. Suisse Zool.*, 1945, **52**, 354-360.
- (192) INFANTELLINA (F.). — Sul comportamento del glicogeno di organi e tessuti diversi in seguito dell'azione della vitamina K. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1949, **25**, 293-294.
- (193) INGLE (T. R.), BRINGI (N. V.), PHALNIKAR (N. L.) et BHIDE (B. V.). — Azo dyes from sulfa drugs. *J. Univ. Bombay*, 1949, **17A**, 72-75.
- (194) IRREVERRE (F.) et SULLIVAN (M. X.). — A colorimetric test for vitamin K₁. *Science*, 1941, **94**, 497-498.
- (195) JAIN (A. C.) et SESHADRI (T. R.). — A new synthesis of menaphthone and lawsonone. *Proc. indian Acad. Sci.*, 1952, **35A**, 233-241, d'après *Chem. Abstr.*, 1953, **47**, 3287.
- (196) JOSIEN (M. L.) et DESCHAMPS (J.). — Etude infra-rouge et diagrammes molécu-

- laïres de quelques paraquinones polycycliques. *J. Chim. phys.*, 1955, **52**, 213-222.
- (197) JOSIEN (M. L.) et FUSON (N.). — Shiftes position of infrared absorption bands associated with the C = O linkages in polycyclic compounds. *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 478-479.
- (198) Ibid. — Contribution à l'étude infra-rouge de la bande de valence C = O dans les composés polycycliques. *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1952, **10**, 389-397.
- (199) Ibid. — Etude de la fréquence de valence du groupe carbonyle chez quelques quinones. *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1952, **234**, 1680-1681.
- (200) JOSIEN (M. L.), FUSON (N.), LEBAS (J. M.) et GREGORY (T. M.). — An infrared spectroscopic study of the carbonyl stretching frequency in a group of ortho and para quinones. *J. chem. Phys.*, 1953, **21**, 331-340.
- (201) KARRER (P.). — Die blauen Alkalisalze des α -Phyllochinons (Vitamin K₁) und ähnlicher Verbindungen. *Helv. chim. Acta.*, 1939, **22**, 1146-1149.
- (202) KARRER (P.) et EUGSTER (C. H.). — Über Fuerstiachinon. *Helv. chim. Acta.*, 1952, **35**, 1139-1147.
- (203) KARRER (P.) et GEIGER (A.). — Vitamin K aus Alfalfa. *Helv. chim. Acta.*, 1939, **22**, 945-948.
- (204) KARRER (P.), GEIGER (A.), LEGLER (R.), RUEGGER (A.) et SALOMON (H.). — Über die Isolierung des α -Phyllochinons (Vitamin K aus Alfalfa) sowie über dessen Entdeckungsgeschichte. *Helv. chim. Acta.*, 1939, **22**, 1464-1470.
- (205) KARRER (W.). — Über das Vorkommen von 2,6-Dimethoxy-chinon in *Adonis vernalis* L. *Helv. chim. Acta.*, 1930, **13**, 1424-1428.
- (206) KERSTEN (H.), BROSENE (W. G.), ABLONDI (F.) et SUBBAROW (Y.). — New method for indirect measurement of blood-pressure in rats. *J. Lab. clin. Med.*, 1947, **32**, 1090-1098.
- (207) KOFLER (M.). — A quinone of plant origin. *Jubilee Vol. Emil Barends.*, 1946, 199-212, d'après *Chem. Abstr.*, 1947, **41**, 2209.
- (208) KOGL (F.). — Untersuchungen über Pilzfarbstoffe. V. Die Konstitution der Polyporsäure. *Ann. Chem.*, 1925, **447**, 78-85.
- (209) Ibid. — Untersuchungen über Pilzfarbstoffe. VII. Die Synthese des Atromentins. Zur Kenntnis der Atromentinsäure. *Ann. Chem.*, 1928, **465**, 243-256.
- (210) KOGL (F.) et BECKER (H.). — Untersuchungen über Pilzfarbstoffe. VI. Die Konstitution des Atromentins. *Ann. Chem.*, 1928, **465**, 211-242.
- (211) KOGL (F.) et BOER (A. G.). — Über die Konstitution des Perezons. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1935, **54**, 779-794.
- (212) KOGL (F.) et ERXLEBEN (H.). — Untersuchungen über Pilzfarbstoffe. VIII. Über den roten Farbstoff des Fliegenpilzes. *Ann. Chem.*, 1930, **479**, 11-26.
- (213) KOGL (F.) et VAN WESSEM (G. C.). — Untersuchungen über Pilzfarbstoffe. XIV. Über Oosporein, den Farbstoff von *Oospora colorans* van Beyma. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1944, **63**, 5-12.
- (214) KOWALIK (R.). — The antibiotic activity of 2-substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates. *Prace Glownego Inst. Chem. Przemyslowej*, 1951, **2**, 51-59, d'après *Chem. Abstr.*, 1952, **46**, 10297.
- (215) KRAHL (R.). — Ein wirksames Prinzip aus *Drosera rotundifolia*. *Arz. Forschung.*, 1956, **6**, 342-348.

- (216) KRAUTHAMER (S.). — Description technique de l'oscillomètre électronique. *J. Physiol. Pathol. gén.*, 1953, **45**, 124.
- (217) KRISHNA (S.) et VARMA (E.). — Active principle of *Myrsine africana*, Linn. *J. indian chem. Soc.*, 1936, **13**, 115-116.
- (218) Ibid. — Actives principles of *Embelia robusta*, Roxb., *Myrsine semiserrata*, Wall, and *M. capitellata*, Wall. *Forest Bull. India*, **1941**, 102, d'après *Chem. Abstr.*, 1943, **37**, 3878.
- (219) KUHN (R.) et BEINERT (H.). — Hemmstoffe der Carboxylase. *Chem. Ber.*, 1947, **80**, 101-109.
- (220) KUHN (R.), WALLENFELS (K.), WEYGAND (F.), MOLL (T.) et HEPDING (L.). — Zur Spezifität des Vitamins K. *Naturwissenschaften.*, 1939, **27**, 518-519.
- (221) KURODA (T.). — New synthesis of hydroxydroserone (the pigment of *Drosera Whitakeri*); phthiocol (the pigment of human *Tubercle Bacillus*) and naphthopurpurin and the studies of the related compounds. *Proc. imp. Acad. Jap.*, 1939, **15**, 226-229, d'après *Chem. Abstr.*, 1939, **33**, 8599.
- (222) LAL (J. B.) et DUTT (S.). — Constitution of the colouring matter of *Lawsonia alba* Lam., or Indian Mehedi. *J. indian chem. Soc.*, 1933, **10**, 577-582.
- (223) LALLEMAND (A.). — Ueber das Thymianol und das Thymol. *Ann. Chem.*, 1857, **101**, 119-128.
- (224) LEE (T. H.). — Note on tecomin, a colouring matter derived from the heartwood of *Bignonia Tecoma*. *J. chem. Soc.*, 1901, **79**, 284-285.
- (225) LEHMANN (F. E.). — Der Auf- und Abbau des Mitoseapparates beim T. Ei und seine stoffliche Beeinflussbarkeit. *Rev. suisse Zool.*, 1945, **52**, 342-348.
- (226) LEHMANN (F. E.) et ANDRES (G.). — Über die Wirkungsähnlichkeit antimittotischer Chinone. *Helv. physiol. pharmacol. Acta.*, 1948, **6**, C56-C57.
- (227) LEHMANN (F. E.), BERNHARD (W.), HADORN (H.) et LUSCHER (M.). — Zur Entwicklungsphysiologischen Wirkungsanalyse von antimittotischen Stoffen. *Experientia.*, 1945, **1**, 232-233.
- (228) LITTLE (J. E.), SPROTON (T. J.) et FOOTE (M. W.). — Isolation and antifungal action of naturally occurring 2-methoxy-1,4-naphthoquinone. *J. biol. Chem.*, 1948, **174**, 335-342.
- (229) LLOYD (J.B.) et MIDDLEBROOK (G.). — Bacteriostatic activity of some new derivatives of diaminodiphenylsulfone and naphthoquinones against *Tubercle bacillus*. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1944, **49**, 539-542.
- (230) LUGG (J. W. H.), MACBETH (A. K.) et WINZOR (F. L.). — The colouring matters of *Drosera Whitakeri*. Part V. The constitution of droserone. *J. chem. Soc.*, **1937**, 1597-1600.
- (231) MACBETH (A. K.), PRICE (J. R.) et WINZOR (F.L.). — The colouring matters of *Drosera Whitakeri*. Part I. The absorption spectra and colour reactions of hydroxynaphthoquinones. *J. chem. Soc.*, **1935**, 325-333.
- (232) MACBETH (A. K.) et WINZOR (F. L.). — The colouring matters of *Drosera Whitakeri*. Part II. *J. chem. Soc.*, **1935**, 334-336.
- (233) MADINAVEITIA (A.) et GALLEGO (M.). — Plumbagina. *An. Soc. esp. Fis. Quim.*, 1928, **26**, 263-270.
- (234) MADINAVEITIA (A.) et SAENZ DE RURUGA (J.). — Some derivatives of methyl-naphthalene. *An. Soc. esp. Fis. Quim.*, 1929, **27**, 647-658, d'après *Chem. Abstr.*, 1930, **24**, 358-359.

- (235) MAJIMA (R.) et KURODA (C.). — On the colouring matter of *Lithospermum erythrorhizon*. *Acta Phytochim. Jap.*, 1922, **1**, 43-65.
- (236) MANGINI (A.). — Su alcuni complessi di alcuni ossichioni. *Nota I. Gazz. chim. ital.*, 1931, **61**, 820-826.
- (237) MANGINI (A.) et STRATTA (R.). — Su alcuni complessi di alcuni ossichinoni. *Nota II. Gazz. chim. ital.*, 1932, **62**, 686-699.
- (238) MATTHES (H.) et SCHREIBER (E.). — Über hautreizende Holzer. *Ber. dtsh. pharm. Gesellsch.*, 1914, **24**, 385-444.
- (239) McKEE (R. W.), BINKLEY (S. B.), MacCORQUODALE (D. W.), THAYER (S. A.) et DOISY (E. A.). — The isolation of vitamin K₁ and K₂. *J. amer. chem. Soc.*, 1939, **61**, 1295.
- (240) McKEE (R. W.), BINKLEY (S. B.), THAYER (S. A.), MacCORQUODALE (D. W.) et DOISY (E. A.). — The isolation of vitamin K₂. *J. biol. chem.*, 1939, **131**, 327-344.
- (241) McNEW (G. L.) et BURCHFIELD (H. P.). — Fungitoxicity and biological activity of quinones. *Contr. Boyce Thompson Inst.*, 1951, **16**, 357-374.
- (242) MEIJER (T. M.). — The constitution of the bark of *Diospyros maritima* Bl. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1947, **66**, 193-198.
- (243) MELIN (E.), WIKEN (T.) et OBLUM (E.). — Antibiotic agents in the substrates from cultures of genus *Marasmius*. *Nature*, 1947, **159**, 840.
- (244) MERCK INDEX OF CHEMICALS AND DRUGS, Rahway, 6th ed., 1952.
- (245) MERIAN (R.) et SCHLITZER (E.). — Über das Vorkommen von Embelin in der Familie des Myrsinaceen. *Helv. chim. Acta.*, 1948, **31**, 2237-2241.
- (246) MITCHELL (J. S.). — Histological changes produced by large doses of tetra sodium 2-methyl-1,4-naphthohydroquinone diphosphate in some human tumours. *Experientia.*, 1949, **5**, 293-295.
- (247) MORTON (R. A.) et EARLAM (W. T.). — Absorption spectra in relations to quinones : 1,4-naphthaquinone, anthraquinone, and their derivatives. *J. chem. Soc.*, **1941**, 159-169.
- (248) MURRAY (J. R.) et NELSON (J. W.). — On the use of hypertensive rats for the testing of antihypertensive drugs. *J. amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1957, **46**, 10-14.
- (249) MYLIUS (F.). — Ueber die Pipitzahoinsäure oder das Perezon. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1885, **18**, 936-947.
- (250) NASSI (L.). — Sull'azione iperglicemizzante esplicita da preparati idrosolubili di vitamina K. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, 706-707.
- (251) NASSI (L.) et RAGAZZINI (F.). — Sull'azione glicogenolitica in vitro delle vitamine A-D-K. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1947, **23**, 284-285.
- (252) Ibid. — Sull'azione glicogenolitica in vivo della vitamina K. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1948, **24**, 703-705.
- (253) NGUYEN-BA-TUOC. — Recherches botaniques, chimiques et pharmacodynamiques sur quelques drogues vermifuges d'Indochine. *Thèse Doct. Univ. (pharm.)*, Paris, 1953.
- (254) OESTERLE (O. A.). — Ueber das Tekomin. *Arch. Pharm. Dtsch.*, 1913, **251**, 301-303.
- (255) Ibid. — Zur Kenntnis der Henna. *Schweiz. Apotheker Ztg.*, 1923, **61**, 541-543.
- (256) OLMSTED (F.), CORCORAN (C.) et PAGE (I. H.). — Blood pressure in unanesthetised rat. *Circulation*, 1951, **3**, 722-726.

- (257) OSTER (K. A.) et GOLDEN (M. J.). — Studies on alcohol-soluble fungistatic and fungicidal compounds. III. Evaluation of the antifungal properties of quinones and quinolines. *J. amer. pharm. Ass. sci. Ed.*, 1948, **37**, 429-434.
- (258) OXFORD (A. E.). — Anti-bacterial substances from moulds. Part V. The bacteriostatic powers of the methyl ethers of fumigatin and spinulosin and other hydroxy-, methoxy-, and hydroxymethoxy-derivatives of toluquinone and benzoquinone. *Chem. Industr.*, 1942, **61**, 189-192.
- (259) PAKENDORF (K.), KUDRYASHOV (B. A.) et LAZAREVA (E. N.). — Activity of vitamin K. *C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.*, 1941, **31**, 484, d'après *Chem. Abstr.*, 1943, **37**, 914.
- (260) PARANJE (A. S.) et GOKHALE (G. K.). — Pharmacological study of embelin. *Arch. internation. Pharmacodyn. Thérap.*, 1932, **42**, 212-232.
- (261) PARIS (R.) et DENIS (J. C.). — Les Droséras : leur caractérisation dans divers médicaments. *Ann. pharm. fr.*, 1957, **15** (sous presse).
- (262) PARIS (R.) et MOYSE-MIGNON (H.). — Pouvoir antimicrobien et présence de plumbagol chez deux *Diospyros* africains (*D. xanthochlamys* Gurke et *D. mespiliformis* Hochst). *C. R. Acad. Sci. Fr.*, 1949, **228**, 2063-2064.
- (263) PARIS (R.) et PRISTA (L.). — Sur les quinones du *Diospyros tricolor* Hiern, Ebénacée africaine antilépreuse. *Ann. pharm. fr.*, 1954, **12**, 375-380.
- (264) PARIS (R.) et VAIREL (C.). — Action comparée du rutoside et de quelques dérivés flavoniques sur la résistance et la perméabilité des capillaires. *Ann. pharm. fr.*, 1949, **7**, 510-514.
- (265) PATERNO (E.). — Ricerche sull'acido lapacico. *Gazz. chim. ital.*, 1882, **12**, 337-392.
- (266) PEACOCK (J. C.). — *Chimaphila umbellata* and *Chimaphila maculata*. *Amer. J. Pharm.*, 1892, **64**, 295-303.
- (267) POLLACCHI (C.). — Colouring material from Henna leaves. U. S. 1,668,603 d'après *Chem. Abstr.*, 1928, **22**, 2279.
- (268) POSTERNAK (T.). — Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs. II. Sur la constitution et la synthèse de la phoenicine et sur quelques nouveaux dérivés de la 4,4'-ditoluquinone. *Helv. chim. Acta*, 1938, **21**, 1326-1337.
- (269) POSTERNAK (T.), JACOB (J. P.) et RUELIUS (H.). — Eine neue Synthesis des Emodins und die Synthese des Fumigatins. *C. R. Soc. Phys. Hist. nat. Suisse*, 1941, **58**, 223-225.
- (270) PRICE (J. R.) et ROBINSON (R.). — A new natural colouring matter of the naphthalene group. *Nature*, 1938, **142**, 147-148.
- (271) PRONER (M.). — Investigation of the melanogenesis by *Pirola secunda* L. *Wia-domosci Farm.*, 1937, **64**, 623-628, d'après *Chem. Abstr.*, 1939, **33**, 9367.
- (272) RABENORO (C.). — Recherches sur quelques Myrsinacées de Madagascar. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1949.
- (273) REBELLO (S.) et RICO (J. T.). — La réactivité des Helminthes étudiée par la méthode graphique (*Macracanthorhyncus hirudinacens*). *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 1926, **94**, 915-918.
- (274) REMFRY (F. G. P.). — Perezon. *J. chem. Soc.*, 1913, **103**, 1076-1088.
- (275) RENNIE (E. H.). — The colouring matter of *Drosera Whittakeri*. *J. chem. Soc.*, 1887, **51**, 371-377 ; 1893, **63**, 1083-1089.
- (276) Ibid. — A colouring matter from *Lomatia ilicifolia* and *Lomatia longifolia*. *J. chem. Soc.*, 1895, **67**, 784-793.

- (277) RIDENOUR (W. E.). — Some derivatives of chimaphilin. *Amer. J. Pharm.*, 1895, **67**, 236-241.
- (278) ROSKAM (J.) et PAUWEN (L.). — Une technique et une méthode pour l'étude de l'hémostase spontanée et des médicaments hémostatiques. *Arch. internation. Pharmacodyn. Thérap.*, 1937, **57**, 450-466.
- (279) ROUX (G.). — Contribution à l'étude pharmacologique des paraquinones. *Thèse Doct. Etat (Pharm.)*. Toulouse, 1951.
- (280) ROY (A. C.) et DUTT (S.). — Constitution of the active principle of Chita. *J. indian. chem. Soc.*, 1928, **5**, 419-424.
- (281) RUELIUS (H. W.) et GAUHE (A.). — Über Fusarubin, einen Naphthochinonfarbstoff aus Fusarien. *Ann. Chem.*, 1950, **569**, 38-59.
- (282) Ibid. — Isolierung und Konstitution eines Hydrojuglon-glucosids aus den grünen Schalen der Walnuß. *Ann. Chem.*, 1951, **571**, 69-75.
- (283) SADA (A.). — Flore médicale, 1^{er} fasc. Pondichéry, 1891.
- (284) SAENZ DE BURUAGA (J.). — Synthesis of an isomer of plumbagin. *An. Soc. esp. Fis Quim.*, 1933, **31**, 185-188, d'après *Chem. Abstr.*, 1933, **27**, 2685.
- (285) SAENZ DE BURUAGA (J.) et VERDU (F.). — Sintesis de la Plumbagina. *An. Soc. esp. Fis Quim.*, 1934, **32**, 830-837.
- (286) SAINT RAT (L. de) et LUTERAAN (P.). — Action antibiotique, in vitro, du plumbagol, à l'égard de champignons pathogènes pour l'Homme. *C. R. Acad. Sci Fr.*, 1947, **224**, 1587-1589.
- (287) SAINT RAT (L. de), OLIVIER (H. R.) et CHOUTEAU (J.). — Etude des propriétés abiotiques du plumbagol. *Bull. Acad. Méd.*, 1946, **130**, 57-60.
- (288) SALIH HISAR (R.). — Note sur l'isolement d'un composé cristallisé très vésicant à partir des racines de Babini. *Bull. Soc. chim. Fr.*, **1954**, 33-34.
- (289) SALIH HISAR (R.) et WOLFF (R. E.). — Sur l'identification de cristaux vésicants extraits des racines de Babink. *Bull. Soc. chim. Fr.*, **1955**, 507.
- (290) SCHECHTER (M. S.) et HALLER (H. L.). — Identity of the red pigment in the roots of *Tripterygium Wilfordii* and *Celastrus scandens*. *J. amer. chem. Soc.*, 1942, **64**, 182-183.
- (291) SCHMID (H.) et EBNOTHER (A.). — Isolierung und Konstitution des Isoeleutherins. Allo und Alloiso-eleutherin. *Helv. chim. Acta.*, 1951, **34**, 561-576.
- (292) SCHMID (H.), EBNOTHER (A.) et MEIJER (T. M.). — Über die Konstitution des Eleutherins. *Helv. chim. Acta.*, 1950, **33**, 1751-1770.
- (293) SCHONBERG (A.) et ISMAIL (A. F. A.). — A colour reaction of maleic anhydride, p-benzoquinone and their partially substituted derivatives. *Nature*, 1939, **144**, 910.
- (294) SCHOPFER (W. H.) et GROB (E. C.). — The action of different quinones on the enzymatic activity of crystalline urease. *Arch. Sci. phys. hist. nat. Suisse*, 1949, **2**, 577-580, d'après *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 6488.
- (295) SCHROEDER (H. A.), MENHARD (E. M.) et PERRY (H. M.). — Antihypertensive properties of some mercaptans and other sulfur-containing compounds. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, **45**, 431-440.
- (296) SCHWARZ (H.) et ZIEGLER (W. M.). — Influence of vitamin K preparation on blood pressure in hypertensive rats. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1944, **55**, 160-162.
- (297) Ibid. — Influence of p-benzoquinones on blood pressure in hypertensive rats. *Amer. J. Physiol.*, 1945, **143**, 177-181.

- (298) SCOTT (L.). — *Embelia Ribes*. *Chem. Industr.*, 1888, **32**, 163-164.
- (299) SHILNECK (P. R.) et ADAMS (R.). — The synthesis of polyporic acid and atromentin dimethyl ether. *J. amer. chem. Soc.*, 1931, **53**, 2373-2379.
- (300) SHIMKIN (M. B.). — Toxicity of naphthoquinones with vitamin K activity in mice. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1941, **71**, 210-214.
- (301) SOLLMANN (T.). — Anthelmintics : their efficiency as tested on earthworms. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1919, **12**, 129-170.
- (302) SOUCHAY (P.), TATIBOUET (O.) et BACHEWITZ (P.). — Spectre d'absorption infra-rouge des dérivés de la benzoquinone. *J. Phys. Radium*, 1954, **15**, 533-535.
- (303) SPROTON (T.) et BASSET (E. G.). — Paper chromatography of some substituted naphthoquinones. *Anal. Chem.*, 1954, **26**, 552-553.
- (304) SPRUIT (C. J. P.). — Absorption spectra of quinones. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1949, **68**, 309-324.
- (305) STAHLSCHMIDT (C.). — Ueber eine neue in der Natur vorkommende organische Säure. *Ann. Chem.*, 1877, **187**, 177-197.
- (306) Ibid. — Beiträge zur Kenntnis der Polyporsäure. *Ann. Chem.*, 1879, **195**, 365-372.
- (307) STEIN (W.). — Ueber Grönhartin, einen wahrscheinlich mit der Taigusäure identischen Farbstoff. *J. prakt. Chem.*, 1866, **99**, 1-6.
- (308) STURTEVANT (F. M.). — Response of meta corticoid hypertension to Bistrium, Apresoline, Veriloid and Serpentina. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1953, **84**, 101-102.
- (309) TAKIZAWA (N.). — Carcinogenic action of certain quinones. *Proc. imp. Acad. Jap.*, 1940, **16**, 309-312, d'après *Chem. Abstr.*, 1940, **34**, 8048.
- (310) TALMAS (V.). — Naphtylamines, quinones, phénols et le temps de saignement moyen. *Arch. internation. Pharmacodyn. Thérap.*, 1954, **96**, 365-385.
- (311) THIELE (J.) et WINTER (E.). — Ueber die Einwirkung von Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure auf Chinone. *Ann. Chem.*, 1900, **311**, 341-352.
- (312) THOMPSON (C. J. S.). — Note on Henna leaves. *Pharm. J.*, 1885, **12**, 845.
- (313) THOMSON (R. H.). — Naturally occurring quinones : A synthesis of Droserone. *J. chem. Soc.*, **1949**, 1277-1278.
- (314) Ibid. — Naturally occurring quinones. A new synthesis of plumbagin and a note on the structure of β -hydroplumbagin. *J. chem. Soc.*, **1951**, 1237-1239.
- (315) THORNER (W.). — Ueber einen in einer Agaricus-Art vorkommen den Chinonartigen Körper. *Ber. dtsch. chem. Gesellsch.*, 1878, **11**, 533-535.
- (316) TISCHMACHER (J. P.). — Etude botanique, chimique et pharmacodynamique des fruits d'*Embelia laevis* Mez (Myrsinacée ténifuge du Tonkin). *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Strasbourg, 1934.
- (317) TISHLER (M.) et SAMPSON (W. L.). — Isolation of vitamin K₂ from cultures of a spore-forming soil *Bacillus*. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1948, **68**, 136-137.
- (318) TOMMASI (G.). — Recherche sull'Henna (*Lawsonia inermis* L.). Sulla costituzione chimica del Lawsone. *Gazz. chim. ital.*, 1920, **50**, 263-272.
- (319) TORDA (C.) et WOLFF (H. G.). — Effect of vitamin K (menadione) on choline esterase activity, acetylcholine synthesis and striated muscle. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1944, **57**, 236-239.
- (320) Ibid. — Effect of 2-methyl-naphthoquinone on the action potential of nerve and muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1949, **158**, 465-469.

- (321) TRENDELENBURG (P.). — Über die Wirkung des Santonins und seinen Derivate auf die Wurm Muskulatur, und Bemerkungen zur Wirkung des Oleum Chenopodii. *Arch. exper. Pathol. Pharmacol.*, 1916, **79**, 190-217.
- (322) TRENNER (N. R.) et BACHER (F. A.). — A quantitative reduction-oxidation method for the estimation of vitamin K₁ and associated quinones and naphthoquinones. *J. biol. Chem.*, 1941, **137**, 745-755.
- (323) TUMMIN KATTI (M. C.) et PATWARDHAN (V. N.). — Chemical examination of the root bark of *Plumbago rosea*, Linn. *J. indian Inst. Sci.*, 1932, **15A**, 9-16.
- (324) UEDA (T.), TOYOSHIMA (S.) et ITO (T.). — Chemotherapeutic drugs against viruses. X. Antiviral effects of naphthoquinone derivatives. *J. pharm. Soc. Jap.*, 1952, **72**, 1360-1363.
- (325) VAIREL (E. G.). — Etude pharmacodynamique de quelques dérivés flavoniques *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1951.
- (326) VAN RIJN (J. L.). — Die Glykoside, Berlin, 1900.
- (327) WALLENFELS (K.) et MOHLE (W.). — Die Reduktions-Oxydationspotentiale der Naphthochinone. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1943, **76**, 924-936.
- (328) WARDEN (C. J. H.). — *Embelia Ribes*. *Pharm. J.*, 1888, **18**, 601 ; **19**, 305.
- (329) WATT (G.). — Dictionary of economic products of India., 1890, **4**, 597-600.
- (330) WEFERS BETTINK (H.). — Sur l'ophioxyline. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1889, **8**, 319-322.
- (331) WEHMER (C.). — Die Pflanzenstoffe, Iena, 1931, **2**, 816 et supplément, 1935, 116.
- (332) WEISS (S.), FIORE (J. V.) et NORD (F. F.). — On the structure and possible functions of a pigment of *Fusarium Solani* D₂ purple. *Arch. Biochem.*, 1947, **15**, 326-328.
- (333) WEISS (S.) et NORD (F. F.). — On the mechanism of enzyme action. XXXVII. Solanone, a pigment from *Fusarium Solani* D₂ purple. *Arch. Biochem.*, 1949, **22**, 288-313.
- (334) WELD (M. C.). — Ueber die Pipitzahinsäure, einen eigenthümlichen Pflanzentoff. *Ann. Chem.*, 1885, **95**, 188-192.
- (335) WELLENDORF (M.). — Henna. *Arch. Pharm. Chem. Danm.*, 1956, **63**, 755-774 ; 799-815.
- (336) WENDEL (W.B.). — The influence of naphthoquinones upon the respiratory and carbohydrate metabolism of malarial parasites. *Federation Proc.*, 1946, **5**, 406-407.
- (337) WIESNER (Dr.). — Pilules vermifuges d'embélate d'ammoniaque. *J. Pharm. Chim.*, 1907, 6^e s, **26**, 240.
- (338) WILLSTATTER (R.) et CRAMER (C.). — Über Anilinschwarz. IV. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1910, **43**, 2976-2988.
- (339) WILLSTATTER (R.) et MAJIMA (R.). — Über die quantitative Bestimmung der Chinone. *Ber. dtsh. chem. Gesellsch.*, 1910, **43**, 1171-1175.
- (340) WINZOR (F. L.). — The colouring matter of *Drosera Whittakeri*. Part III. The synthesis of hydroxydroserone. *J. chem. Soc.*, **1935**, 336-338.
- (341) WITANOWSKI (W. R.). — The chemical composition of the round-leaved sundew (*Drosera rotundifolia* L.). *Wiadomosci Farm.*, 1934, **61**, 420-422 ; 432-433, d'après *Chem. Abstr.*, 1934, **28**, 7257.
- (342) Ibid. — The chemical composition of sundew. II. *Wiadomosci Farm.*, 1935, **62**, 1-3, d'après *Chem. Abstr.*, 1935, **29**, 2951.

- (343) ZAVARIN (E.) et ANDERSON (A. B.). — Extractive components from incense-cedar heartwood (*Libocedrus decurrens* Torrey) I. Occurrence of carvacrol, hydrothymoquinone and thymoquinone. *J. org. Chem.*, 1955, **20**, 82-88.
- (344) ZELLNER (J.). — Zur Chemie des Fliegenpilzes (*Amanita muscaria* L.). *Monatsh. Chem.*, 1906, **27**, 281-293.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	Pages 7
--------------------	------------

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur les benzoquinones et les naphtoquinones d'origine végétale

CHAPITRE I. — Les benzoquinones et les naphtoquinones	11
Propriétés physiques	12
Propriétés chimiques	15
CHAPITRE II. — Inventaire actuel des benzoquinones et naphtoquinones d'origine végétale.	17
Liste des benzoquinones classées d'après leur nombre d'atomes de carbone..	28
Liste des naphtoquinones classées d'après leur nombre d'atomes de carbone.	29
CHAPITRE III. — Propriétés pharmacologiques des benzoquinones et naphtoquinones naturelles	31
Toxicité	31
Appareil cardiovasculaire	34
Système nerveux	35
Appareil musculaire	35
Appareil respiratoire	36
Appareil rénal	36
Cellules et tissus	37
Actions diverses	37
Action sur les enzymes	37

DEUXIÈME PARTIE

A. — HENNE : *Lawsonia inermis* L. (Lythracées)

Travaux antérieurs

CHAPITRE I. — Description botanique	39
CHAPITRE II. — Composition chimique	40
CHAPITRE III. — Propriétés physico-chimiques de la lawsone	44
CHAPITRE IV. — Etude pharmacologique	48

Emplois du Henné en médecine populaire	48
Propriétés du Henné	48
Propriétés de la lawsone	49

Travaux personnels

CHAPITRE I. Etude chimique	52
Essais préliminaires	52
Extraction par les solvants successifs	54
Etude chromatographique	56
Conclusion	59
CHAPITRE II. — Extraction des pigments du Henné	60
Lawsone	60
Second principe quinonique	64
Dérivés flavoniques	65
Conclusion	67
CHAPITRE III. — Etude pharmacologique de la lawsone	68
Toxicité	68
Action sur l'électrocardiogramme	70
Action sur la pression artérielle chez le rat hypertendu	72
Action sur la résistance et la perméabilité capillaires	76
Action sur la coagulation	79
Action sur l'intestin isolé de lapin	80
Action sur l'utérus isolé de cobaye	80

B. — EMBELIA BARBEYANA Mez (Myrsinacées)

Travaux antérieurs

CHAPITRE I. Description botanique	81
CHAPITRE II. — Composition chimique	82
CHAPITRE III. — Etude pharmacologique	84
Emplois en médecine populaire et propriétés de l' <i>Embelia Barbeyana</i> Mez ..	84
Propriétés de l'embéline	85

Travaux personnels

CHAPITRE I. — Etude chimique	89
Extraction de l'embéline	89
Propriétés physiques	89
CHAPITRE II. — Etude pharmacologique de l'embéline	93
Toxicité	93
Action sur la pression artérielle chez le rat hypertendu	94
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	95
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	99

3.593. — Imprimerie JOUVE, 15, rue Racine, Paris. — 6-1957
